

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 365

Contribution à l'étude du traitement de l'Hypertension Artérielle par la Vagotonine

(Travail du service du Docteur BOUCHUT)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

LE 12 DÉCEMBRE 1934

PAR

KHALIL BAYRACDAR

NÉ EN 1907 A CONSTANTINOPLE



LYON

Imprimerie M. MARTIN

5, Rue Passet, 5

Téléphone Parmentier 89-93

1934

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT
DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
PAR LA VAGOTONINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554202_0020

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 365

Contribution à l'étude du traitement de l'Hypertension Artérielle par la Vagotonine

(Travail du service du Docteur BOUCHUT)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

LE 12 DÉCEMBRE 1934

PAR

KHALIL BAYRACDAR

NÉ EN 1907 A CONSTANTINOPLE



LYON

Imprimerie M. MARTIN

5, Rue Passet, 5

Téléphone Parmentier 39-93

1934

Contribution à l'étude du traitement
de l'hypertension artérielle
par la végétation

THÈSE



KHAIN BAYACOR

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	MM. L. HUGOUNENQ
Doyen	J. LEPINE
Assesseur	MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ,
BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PAVIOT
Cliniques chirurgicales	SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutique générales	HERMANN.
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSEL
DUFOURT	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DEVIC	DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUT
GABRIELLE	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
ROCHET (Ph.).	CHAMBON	ENSELME	MORIN, chargé des
	CIBERT	SEDALLIAN	fonctions d'agrége

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SAVY, *président* ; DÉCHAUME, *assesseur* ;
BERNHEIM et P. RAVAUT

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE REGRETTÉE

A MON PÈRE

C'est à son dévouement que je dois
mes études médicales. Sa vie a été un
sacrifice perpétuel pour nous tous.

A MON FRÈRE MUNIR BAYRACDAR

Procureur de la République à Damas (Syrie)

Il a toujours été pour moi un maître
et un ami. Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de ma vive reconnais-
sance.

A MES FRÈRES ET SŒUR

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. SAVY

Professeur de clinique médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de ma thèse.
Témoignage de profonde reconnais-
sance et de respectueux attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BOUCHUT

Médecin de l'Hôpital Saint-Pothin

Qui m'a inspiré le sujet de ce tra-
vail. Je le lui dédie en témoignage de
mes sentiments très respectueux et
très reconnaissants.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DECHAUME

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERNHEIM

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAVALT

Je leur exprime en cette place ma
bien sincère gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FROMENT

Il m'a aidé par ses précieux conseils
et son esprit critique pour accomplir
ce travail. Qu'il me permette de lui
exprimer ici ma très grande recon-
naissance et ma respectueuse affection.

A MES MAITRES DES HÔPITAUX ET DE LA FACULTÉ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RIZA SAÏD

Recteur de l'Université de Damas
Professeur de la clinique ophtalmologique

ET

A MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE DAMAS (SYRIE)

Témoignage de ma vive reconnais-
sance pour leur enseignement qui me
fut très précieux au début de mes
études médicales. Qu'ils veuillent bien
accepter l'expression de mes remer-
ciements les plus respectueux.

A LA MÉMOIRE DE MON AMI ABDUL-AZIM ATASSI

A MON TRÈS CHER AMI LE DOCTEUR LEVAN-NGON

Il a été pour moi un ami très dévoué pendant mes études médicales. Je n'oublierai jamais les heures exquises que nous avons passées ensemble pour travailler, soit à l'hôpital, soit à la Faculté. Je lui souhaite de tout mon cœur un brillant avenir.

A MON TRÈS CHER AMI IZZET SOUEID

Ingénieur tanneur diplômé de l'Université de Lyon

En souvenir des trois années que nous avons passées ensemble à Lyon. Au seuil de ma nouvelle vie, il m'est agréable de lui souhaiter un brillant et fécond avenir.

Introduction

Des recherches récentes ont attiré l'attention sur un nouveau médicament de l'hypertension artérielle : la Vagotonine (isolée du pancréas par Santenoise). Il pourrait sembler superflu d'ajouter à l'arsenal thérapeutique déjà riche de l'hypertension un médicament supplémentaire. Mais ce qui paraît faire l'originalité du médicament nouveau et ce qui a retenu l'attention des médecins sur lui, c'est qu'il paraît se distinguer des hypotenseurs connus jusqu'ici et agir beaucoup plus comme une hormone physiologique régulatrice de la tension artérielle que comme un banal agent hypotenseur à action plus ou moins brutale.

Les travaux d'Abrami et Santenoise, en particulier, sont venus montrer que la Vagotonine paraissait avoir sur l'hypertension une action remarquable, tant par sa relative constance que par son activité assez grande. C'est dans le but d'utiliser les observations faites par d'autres auteurs, et en particulier par Abrami, que sur les conseils du Docteur Bouchut nous avons essayé à notre tour l'action du médicament chez des hypertendus divers hospitalisés pour la plupart, soit dans le service du Docteur Bouchut lui-même, soit dans celui du Professeur Froment.

Nos recherches ont porté sur un nombre relativement faible de malades, mais nous avons surtout cherché à observer les effets durables du médicament et presque tous nos malades ont été longuement suivis (plus de six mois pour certains), ce qui ne paraît guère avoir été fait jusqu'ici.

Nous tenons donc à adresser l'expression de notre vive reconnaissance et de tous nos remerciements à notre Maître, le Docteur Bouchut, qui nous a toujours accueilli dans son service avec une grande bonté et a suivi nos recherches avec un bienveillant intérêt. De même, nous avons le plaisir à adresser nos remerciements au Docteur Roger Froment, qui ne nous a épargné ni son temps ni ses conseils pour la rédaction de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

Les difficultés du traitement de l'hypertension artérielle

Nos connaissances sur le syndrome de l'hypertension artérielle sont récentes. Parmi les principaux auteurs qui l'ont étudié il faut citer Potain et Huchard, en France ; Traube et Von Bach, en Allemagne ; Riva Rocci, en Italie, qui sont les premiers à avoir montré l'intérêt de la mesure de la pression artérielle, en particulier l'importance de son élévation.

Après eux, Pal en Autriche et surtout l'école française avec MM. Vaquez, Gallavardin, Josué, Laubry, Dumas, Foy, Lecomte, etc... ont complété nos connaissances sur le syndrome hypertensif.

Gallavardin définit ainsi la T.A. : « *La force créée par la contraction ventriculaire, entretenue par la réaction de la paroi vasculaire à la distension, réglée par la résistance des vaisseaux périphériques à l'écoulement du sang.* »

La T.A. peut s'élever normalement à la suite du surmenage, de la fatigue, des émotions, des douleurs : cela d'une façon passagère bien entendu, mais il n'est pas impossible que la persistance prolongée de ces facteurs

peut favoriser une hypertension durable, ou tout au moins l'aggraver. La difficulté du traitement de l'hypertension artérielle a été éprouvée par beaucoup de cliniciens.

A une enquête faite par « *La Vie Médicale* » sur les causes, le mécanisme et le traitement de l'hypertension artérielle permanente, dite simple, solitaire ou diathésique, le Docteur C. Lian a formulé la réponse suivante : « Même quand l'hypertension permanente a une cause avérée, les moyens thérapeutiques sont en général bien peu efficaces. Mais le plus souvent elle n'est qu'une sorte de rançon de l'âge critique. Dans l'impossibilité d'instituer une thérapeutique étiologique est-on à même de guérir l'hypertension ou de la diminuer notablement par une thérapeutique pathogène ? Malheureusement non, car avec le Professeur Vaquez, la plupart des auteurs sont d'accord pour admettre que les médicaments dits hypotenseurs ne donnent que des diminutions très brèves et inconstantes de la pression artérielle. Enfin, dernier élément du traitement, la lutte contre les complications de l'hypertension. *C'est ici et ici seulement que les prescriptions médicales pourront donner des résultats très tangibles ou même très remarquables.*

Ces complications sont :

- 1° Les poussées hypertensives ;
- 2° L'insuffisance cardiaque ;
- 3° Les accidents artériels ;
- 4° L'insuffisance rénale. »

Le Professeur Roch (de Genève), dans son remarquable ouvrage sur « Les traitements de l'hypertension

artérielle » explique que la difficulté de la thérapeutique provient de ce que nous rangeons sous le terme d'hypertension artérielle des choses disparates, d'étiologie et de pathogénie diverses et complexes. D'autre part nous instituons le plus souvent plusieurs thérapeutiques simultanées, et il est difficile de démêler la part respective de chacune d'entre elles dans l'effet total.

Pour notre compte, nous avons été obligé quelquefois d'associer à la Vagotonine, divers médicaments, soit parce que le malade ne supportait plus la Vagotonine (observation 5), où on a associé l'angioxyl et l'acéthylcholine ; soit pour associer un traitement étiologique (observation 7), où on a associé à la Vagotonine des extraits ovariens, car la malade avait une ménopause précoce.

A) CAUSES D'ERREUR DANS L'APPRÉCIATION DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT.

Quand on institue un traitement par la Vagotonine, il faut toujours songer que d'autres facteurs que les injections peuvent intervenir dans l'abaissement de la tension recherchée.

1° *Le repos.* — A lui seul le repos peut déjà donner de remarquables résultats. Tout praticien le prescrit avant le régime ou en même temps que lui. Nous avons par exemple observé une malade porteuse d'hypertension par néphrite chronique, à laquelle nous voulions appliquer un traitement par la Vagotonine. Or, la laissant préalablement au repos pendant plusieurs jours,

nous avons vu sa tension, qui était avant le traitement de 27/13, baisser à 23/14, et cela sans aucun traitement et sous le simple effet du repos. D'ailleurs sa tension ne fut jamais modifiée par la Vagotonine.

2° *Rémissions spontanées.* — Il arrive de même de trouver chez les malades des écarts tensionnels assez notables, en un laps de temps très court. Une de nos malades (observation 2) avait assez souvent un écart de 4 à 5 centimètres de Hg. pour sa maxima d'un moment à l'autre. Notre maître, le Docteur Bouchut, avait vérifié lui-même le fait. Aussi avons-nous toujours soin de mesurer la T.A. à plusieurs reprises, et afin d'avoir la T.A. réelle et stable, de ne noter que le chiffre de tension résiduelle.

B) IGNORANCE DE LA CAUSE ET DE LA PATHOGÉNIE DE L'HYPERTENSION.

En pratique, l'étiologie de l'hypertension artérielle peut rester obscure. Sur 1.000 malades dont ils ont groupé les observations, Vaquez et Lecomte ne retrouvent chez 66 % d'entre eux, aucun antécédent pathologique ou autre méritant l'attention.

J. Lenègre, dans sa statistique portant sur 20 malades, a pu relever au moins (10 fois sur 19) dans la famille de ses malades, des cas avérés ou très probables d'hypertension artérielle : huit fois l'hypertension artérielle se retrouvait chez les ascendants directs (père ou mère), deux fois elle existait chez les collatéraux seulement. Et l'auteur arrive à cette notion que l'hypertension artérielle est une maladie familiale, apparentée aux maladies dites diathésiques.

Les anciens ont émis pour la pathogénie de l'hypertension artérielle deux théories :

1° *La théorie rénale* : néphrite ;

2° *La théorie vasculaire* : artério-sclérose.

Mais à l'heure actuelle, avec la plupart des auteurs, on sait que l'hypertension chronique est une affection progressive à point de départ souvent humoral et vasculaire, mais qui, au fur et à mesure de son évolution, peut léser différents organes : le rein en particulier, au niveau de leur appareil vasculaire. L'hypertension s'accompagne alors de signes rénaux (phase organique de M. Dumas), après être restée pendant une première phase, de durée variable, une maladie dont le seul symptôme apparent était l'hypertension artérielle.

Passons maintenant en revue les diverses pathogénies qui ont été envisagées.

1° *La pathogénie rénale*. — Ses partisans pensent que la sclérose rénale est le fait primitif et que la tension monte pour assurer la dépuración sanguine et réagir contre la défaillance rénale. Mais on peut objecter qu'il existe certaines néphrites chroniques des plus authentiques qui ne se sont jamais accompagnées d'hypertension artérielle.

2° *La pathogénie surrénale*. — Défendue pour la première fois par Vaquez et Aubertin, qui ont signalé la fréquence de l'hypertrophie des capsules surrénales dans l'hypertension évoluant depuis longtemps. D'autre part, MM. Vaquez, Labbé, Oberling, Lohéac et d'autres ont apporté plusieurs observations d'hyper-

tension paroxystique en relation avec une tumeur de la surrénale, et cette hypertension paroxystique par adénome surrénalien est actuellement un fait certain bien qu'exceptionnel. Les arguments expérimentaux sont venus appuyer ces observations. Tournade et Chabrol ont tenté et réussi la transfusion du sang de la veine surrénale d'un animal donneur à un animal receveur, grâce à l'anastomose surrénalo-jugulaire. Ils purent ainsi mettre en évidence et enregistrer chez l'animal transfusé, l'élévation tensionnelle produite par excitation de la surrénale du transfuseur. Ils démontrèrent de plus que c'est bien à l'adrénaline, hormone hypertensive sécrétée par la surrénale, qu'est due cette hypertension.

3° *Autres pathogénies endocriniennes.*

En général la T.A. est augmentée dans la maladie de Basedow. Mais ici l'hypertension artérielle tient plus à l'hyperfonctionnement du sympathique, habituel dans cette maladie, qu'à l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde. Ceci est démontré par le défaut de parallélisme entre l'augmentation du métabolisme basal et l'élévation de la tension sanguine.

4° *Pathogénie endocrino-sympathique.*

L'hyperfonctionnement du sympathique provoque une accentuation de la tonicité normale du système artériel et une hypertonie constante de la paroi artérielle. Hypertonie devient alors synonyme d'hyperten-

sion artérielle. Cette théorie explique bien les variations tensionnelles observées chez les hypertendus, les crises hypertensives qu'on peut voir chez eux et l'efficacité de la médication antispasmodique ; mais elle explique mal la permanence de l'hypertension chronique. Le rôle du système neuro-végétatif a été étudié spécialement par Carbonel. Cet auteur a exploré le système neuro-végétatif à l'aide de l'injection intramusculaire de petites doses d'adrénaline ($1/4$ à $1/2$ milligramme), en surveillant les effets sur la T.A. et le pouls. Dans ces conditions, alors que chez les sujets à tension normale, l'injection d'adrénaline n'entraîne que des modifications insignifiantes ou nulles, chez les hypertendus on note 22 fois sur 24 un abaissement de la T.A. un quart d'heure environ après l'injection, qui est en général de 2 à 6 centimètres de Hg. pour la maxima, et un peu moins pour la minima, et qui se prolonge pendant plusieurs heures, s'accompagnant d'une augmentation de l'indice oscillométrique. Cette action de l'adrénaline prouve bien le dérèglement neuro-végétatif chez les hypertendus. L'auteur démontre l'effet de l'adrénaline sur le système neuro-végétatif, en injectant sous la peau, quelques moments avant l'injection de l'adrénaline, de l'atropine. En ce cas, l'action hypotensive de l'adrénaline est supprimée, ce qui tend à prouver qu'il existe chez ces sujets une hypervagotonie. Ainsi Pellissier arrive de même à établir que le déséquilibre neuro-végétatif est un facteur important dans la pathogénie de l'hypertension artérielle permanente, et pour lui cette dystonie végétative est secondaire à des troubles du métabolisme humoral.

Quant à l'origine de ce dérèglement, Pellissier pense qu'elle reste obscure et indéterminée, comme celui des diathèses, avec lesquelles l'hypertension solitaire présente une proche parenté. En ces derniers temps les physiologistes ont noté le rôle du *sinus carotidien* dans la production de l'hypertension artérielle. De nombreuses recherches ont démontré que la paroi du sinus carotidien est l'origine de réflexes, qui à l'état normal s'opposent à toutes les variations de la T.A. Le réflexe est transmis aux centres nerveux par un nerf qui vient du nerf glosso-pharyngien, dont les ramifications terminales se trouvent dans la paroi du sinus carotidien, ce nerf porte le nom du savant qui l'a décrit pour la première fois : nerf de Hering. Au niveau de la bifurcation de la carotide primitive on trouve une petite formation, le glomus carotidien, qui semble également jouer un rôle dans les réflexes partant de cette région. De l'excitabilité du nerf de Hering, ont résulté des observations extrêmement importantes.

Cette excitabilité, qu'elle soit mécanique (on a pincé le sinus ou tiraillé la carotide primitive) ou électrique, donne comme réponse : de la bradycardie et de l'hypotension. Au contraire, l'application de cocaïne sur le sinus, ou le nerf de Hering, ou la section du nerf donne un résultat diamétralement opposé : tachycardie et hypertension. En se basant sur ces observations on a émis l'hypothèse qu'à l'état normal, le nerf de Hering a une action frénatrice, réglée par la pression intra-carotidienne. Si cette pression est normale, l'action frénatrice du nerf de Hering s'oppose aux variations de la T. A. et de la fréquence des constrac-

tions cardiaques. Si la tension intra-carotidienne augmente, l'excitation du nerf de Hering augmente également, il en résulte une diminution de la tension avec bradycardie. Dans le cas contraire, si l'excitation du nerf de Hering diminue, la T. A. augmente, et les contractions cardiaques deviennent plus fréquentes. De même la section des deux nerfs de Hering a permis d'obtenir une hypertension artérielle durable. A l'aide de cette expérience, on a pu étudier la répercussion de l'hypertension sur le cœur et les reins. On a ainsi formulé une nouvelle théorie de l'hypertension ; celle-ci serait due à l'insuffisance de la sensibilité du nerf de Hering, mais on a fait à cette hypothèse des objections. C'est ainsi que si l'on sectionne le nerf de Hering chez le chien, on obtient une hypertension accompagnée d'une tachycardie, tandis que chez l'homme cette même hypertension s'accompagne de bradycardie. On a expliqué cela par une différence des seuils d'excitation, pour ces deux phénomènes. La question extrêmement intéressante reste encore dans le domaine de la physiologie, mais peut trouver un écho en pathologie.

J. Lenègre a trouvé que les réactions réflexes à point de départ sino-carotidien, sont exagérées chez les hypertendus. De son côté Diétrich, à l'autopsie de sujets atteints pendant la vie d'hypertension, a constaté des lésions scléreuses importantes du sinus carotidien.

Nous avons un peu insisté sur le rôle du sinus carotidien dans l'hypertension, car, comme nous le verrons plus loin, la Vagotonine paraît agir sur ce sinus pour assurer la régulation de la T. A.

5° *La pathogénie vasculaire.*

Lian pense que dans l'hypertension artérielle, les réactions vasculaires sont exagérées comme amplitude et comme durée. Cette exagération de la réactivité vasculaire s'observe tant pour les vaso-dilatateurs, que pour les vaso-constricteurs, mais elle est plus accentuée pour ces derniers. Donc, pour Lian, l'hypertension artérielle permanente d'allure idiopathique est caractérisée par une hyperexcitabilité sympathique et vasculaire.

MM. Laubry et E. Doumer font remarquer que l'hypertension est avant tout un syndrome de dérèglement ou d'hyperexcitation des centres du tonus vasculaire, qui sont sous la dépendance des nerfs de la vie végétative et des glandes à sécrétions internes. Les auteurs résument ainsi leur point de vue : « D'explication complète et plausible, nous n'en possédons pas. Nous entrevoyons que des lésions organiques, des troubles fonctionnels, une nutrition défectueuse, une influence toxique ou infectieuse sont à la base de ce syndrome, mais nous ne saisissons pas comment ils déterminent ou entretiennent l'hyperexcitation des centres régulateurs du tonus vasculaire. »

6° *La pathogénie humorale.*

Govaertz a entrepris des recherches pour démontrer quel pouvait être le rôle de l'augmentation de la tension osmotique des protéines dans l'hypertension artérielle. Les recherches de Starling ont démontré la réa-

lité de ces expériences. MM. Dumas et Gardère ont noté une augmentation des albumines du sérum dans l'hypertension, lesquelles diminueraient au contraire dans l'hypotension. Bard aussi a fait une série de recherches qui sont en faveur de la pathogénie humorale. Divers auteurs ont pu attribuer au pancréas un rôle hypotenseur et penser que le foie, d'autre part, ne serait pas non plus sans influencer grandement l'état tensionnel au cours de ces modifications tensionnelles en plus ou en moins.

C) SIGNIFICATION DE L'HYPERTENSION ET IGNORANCE
DE L'UTILITÉ RÉELLE D'UNE BAISSE TENSIONNELLE
PROVOQUÉE.

Roch insiste sur ce fait qu'il ne faut pas traiter l'hypertension comme une entité univoque, mais bien des malades hypertendus. D'autre part, cet auteur dit : « On ne doit pas s'acharner à obtenir à tout prix un retour de la pression au chiffre normal. Le succès lu au manomètre ne va pas toujours avec un succès clinique. » Car il est vrai que l'hypertension est une modalité d'adaptation fonctionnelle et la supprimer peut être dès lors une lourde faute.

On connaît les inconvénients de la baisse tensionnelle brusque après une maladie infectieuse, dans des états de shock traumatique, et surtout dans ces faits que M. Dumas a décrits sous le nom « d'involution tensionnelle ». Toute l'ambition du praticien doit se borner en cas d'hypertension évolutive, à l'atténuer et à éviter son augmentation, sans vouloir la supprimer. La Vagotonine, nous le verrons, a la prétention

de faire baisser la T. A. doucement et progressivement et n'aurait pas l'inconvénient de provoquer une « involution tensionnelle ».

Par contre, en cas d'hypertension paroxystique, il faut s'efforcer par tous les moyens de ramener la tension à son chiffre antérieur. Le Professeur Villaret qui s'est occupé beaucoup des hypertensions paroxystiques affirme qu'il y a souvent une hyperadrénalinémie. Lohéac par le dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales démontre que la surrénale intervient certainement dans le cas d'hypertension artérielle paroxystique. Pasteur-Valéry-Radot, Jean Troisier et Mme Weiss ont rapporté des cas d'hypertension paroxystique à la suite de l'injection sous-cutanée, voire même à la suite de l'ingestion d'adrénaline.

Il y a aussi des hypertensions paroxystiques déclanchées à la suite d'injections d'éphédrine, de tartrate d'ergotamine, du lobe postérieur d'hypophyse. De même il y a des crises hypertensives d'origine saturnine, tabétique, etc., et même on observe ces crises au cours des hypertensions permanentes, par hyperactivité particulière du système vasculaire chez les hypertendus (Lian). La soudaineté et la rapidité de la crise hypertensive ne laisse pas à l'organisme le temps de s'adapter au nouveau régime tensionnel qui provoque des malaises et des accidents variés souvent impressionnants et parfois même graves : la céphalée, vertiges, crampes, éclipses sensorielles ou cérébrales, palpitations, épistaxis et même convulsions, crises angineuses, œdème aigu du poumon, ou ictus apoplectique. C'est donc avec rapidité et décision qu'il faudra

opposer aux paroxysmes hypertensifs, une thérapeutique énergique. Celle-ci sera d'autant plus urgente que le paroxysme peut faire entrer le malade dans une sorte de cercle vicieux, les malaises, l'anxiété, l'insuffisance rénale, les lésions cérébrales, conséquences de la crise peuvent à leur tour contribuer à l'entretien de l'hypertension.

En conclusion, les considérations précédentes nous montrent, d'une part, qu'il est bon pour apprécier l'action exacte d'un médicament sur la tension artérielle, des précautions à prendre et des causes d'erreur à éviter. Il faut placer le malade dans des conditions toujours analogues, prendre sa tension avec soin, et en ne tenant compte que du chiffre de tension résiduelle. Surtout, il faut connaître l'origine tensionnelle du malade auquel on s'adresse, et avoir suivi la courbe tensionnelle avant d'instituer la médication, afin de s'assurer que la tension était stable. Il faut en particulier éviter de modifier, au moment où l'on commence le traitement, l'activité physique ou le régime du malade, de manière à ne pas attribuer à la thérapeutique essayée des modifications qui sont à mettre seulement sur le compte du repos par exemple. Ces causes d'erreur sont assez faciles à éviter, mais ce qui rend difficile tout traitement de l'hypertension, est que, comme nous l'avons dit plus haut, on ignore le plus souvent la cause de cette hypertension. Or, c'est cette cause qu'il faudrait atteindre et modifier. L'hypertension même qu'on s'acharne à combattre, n'est peut-être bien souvent qu'une réaction de défense de

l'organisme plus ou moins utile, réaction qu'il n'est peut-être pas indifférent de supprimer, lorsqu'on laisse persister la cause. C'est la raison pour laquelle les hypotenseurs, d'action d'ailleurs ou faible ou transitoire, n'ont pas une importance de premier plan dans le traitement de la tension artérielle. Si la Vagotonine n'était présentée que comme un hypotenseur particulièrement puissant on pourrait prévoir son intérêt thérapeutique restreint, du moins en dehors de l'hypertension paroxystique. Mais Santenose qui l'a isolée, accorde à cette substance un rôle tout à fait particulier d'hormone véritablement physiologique agissant sur l'appareil de régulation de la T. A., et seulement dans le sens opposé, aux perturbations anormales, d'où son grand intérêt possible en thérapeutique.

Voyons ces faits d'un peu plus près.

CHAPITRE II

Ce qu'est la Vagotonine

Les recherches longuement poursuivies du Professeur Santenoise depuis 1922, lui ont permis de démontrer physiologiquement la présence de nouvelle hormone pancréatique isolée à l'insuline et nommée Vagotonine. Dans une note récente à la *Société de Biologie* il écrit : « L'étude clinique et expérimentale des syndromes organo-végétatifs que nous poursuivons systématiquement depuis 10 ans, nous a conduit à montrer que le pancréas joue un rôle considérable sur la régulation de l'excitabilité réflexe des centres pneumogastriques en produisant une hormone différente de l'insuline que nous proposons d'appeler provisoirement la Vagotonine ». Et dans un autre article, le Professeur Santenoise donne sur la vagotonine les détails suivants : « Le pancréas, dit-il, produit et sécrète une hormone régulatrice de l'activité fonctionnelle des centres pneumogastriques. On retrouve cette hormone non seulement dans la glande elle-même, dans le sang efférent à la glande, mais encore dans le sang artériel de la circulation générale. Ce pouvoir

vagotonisant n'appartient pas à l'insuline mais est spécifique d'une autre hormone sécrétée par le pancréas. En effet, nous avons pu non seulement montrer que l'insuline proprement dite n'augmente pas l'excitabilité réflexe des centres pneumogastriques, mais encore nous avons pu à la suite de longues recherches extraire du pancréas cette hormone vagotonisante, séparée par l'alcool et les sels neutres de l'insuline proprement dite. Nous proposons de désigner au moins provisoirement cette hormone pancréatique sous le nom de Vagotonine. Il semble bien que par son intermédiaire, le pancréas exerce une action régulatrice importante sur l'activité des centres pneumogastriques ».

PRÉPARATION DE LA VAGOTONINE.

Extraite du pancréas, elle diffère en tous points de l'insuline « dans la macération alcoolique du pancréas elle est séparée de l'insuline, à l'aide du chloroforme, purifiée par précipitation successive, et fractionnée au chlorure de sodium et au chlorure de lithium, dialyses, ultra-filtrations, et reprise sous forme de picrate. Ces diverses opérations permettent d'obtenir un produit à purification très poussée bien débarrassé de l'insuline et des substances à action hypotensive immédiate que l'on trouve dans la plupart des extraits d'organe ». (Abrami, Santenoise et Bernal).

Morelle, dans une série d'expériences sur les animaux, démontre que l'injection de Vagotonine provoque une hypotension très durable qui varie avec les

animaux et la dose employée. Elle n'est pas entravée par l'adjonction d'adrénaline à la Vagotonine. Morelle résume son action physiologique de la manière suivante :

A) Par son action directe sur les centres parasympathiques dont elle accroît l'excitabilité réflexe ; elle augmente :

a) La sensibilité et l'efficacité de la composante cardio-modératrice des réflexes de Cyon et de Hering ;

b) Elle augmente aussi l'effet dépresseur proprement dit de ces réflexes en exagérant l'excitabilité et l'action des vaso-dilatateurs.

B) Par son action probablement indirecte (par l'intermédiaire d'éléments parasympathiques), elle semble diminuer le taux de l'adrénalinémie et, par suite, l'excitabilité et le tonus du sympathique en général et des vaso-constricteurs en particulier. L'auteur fait remarquer que la Vagotonine diffère des autres hypotenseurs employés comme l'acétylcholine, l'histamine et l'adénosine phosphorique, etc. L'hypotension provoquée par ces derniers hypotenseurs est brusque et passagère. Quant à la Vagotonine elle provoque une hypotension qui s'établit lentement et progressivement et, d'autre part, la Vagotonine agit par l'intermédiaire du système nerveux parasympathique puisque toutes les actions de la Vagotonine seraient empêchées par l'injection préalable d'atropine même à dose faible. Les extraits d'organes, au contraire, ont une action hypotensive brusque et d'allure toxique anaphylactiques ou anaphylactoïde. Leur principe hypotenseur, comme l'ont démontré L. Fontaine et A. Zunz, est

arrêté par le foie lorsqu'on l'injecte dans la veine porte. Leur action n'est empêchée ni par la section des dépresseurs, ni par la double vagotomie, ni par la section des deux splanchniques, ni par la section associée de tous ces nerfs. Elle n'est pas modifiée par l'atropine ce qui semble reporter son point d'action tout à fait à la périphérie par l'excitation directe du réseau nerveux intramural.

Abrami, Santenoise et Bernal ont démontré que l'effet de la Vagotonine est nul sur les sujets sains à tension normale. En effet, ils ont choisi 16 jeunes hommes âgés de 18 à 25 ans, membres d'un club de natation. Ces jeunes gens ont reçu une injection de 40 mg. de Vagotonine, double dose par conséquent de celle habituellement utilisée. Aucun d'eux n'a éprouvé le moindre malaise, et les tensions artérielles prises de demi-heure en demi-heure, pendant trois heures, ont été exactement superposables au chiffre obtenu pendant les précédentes séances d'entraînement.

CHAPITRE III

Mode d'action de la Vagotonine

D'après Santenoise et ses élèves, la Vagotonine joue un rôle important sur la régulation de la pression artérielle. Elle n'agit pas directement sur les éléments vasculaires ou vaso-moteurs : l'injection veineuse de Vagototine convenablement préparée n'est jamais suivie de chute immédiate de la pression artérielle. Elle rend plus sensibles les centres vaso-dilatateurs à l'influence réflexe de la pression exercée sur les zones réflexogènes aortiques et sinu-carotidiennes. Sensibilisant la régulation réflexe de la fréquence cardiaque, et le tonus neuro-vasculaire artériel, elle favorise le jeu des mécanismes de défense contre l'hypertension. D'après les expériences de Santenoise, C. Franck et L. Mercklen, l'administration préalable de Vagotonine modifie l'allure de la courbe de l'hypertension adrénalinique. Ces auteurs pensent que son action n'est pas due à une neutralisation de l'action hypertensive de l'adrénaline, mais elle rend plus sensible les mécanismes de défense vis-à-vis de l'hypertension.

CHAPITRE IV

Essais du traitement de l'Hypertension artérielle par la Vagotonine

A) ESSAIS NON PERSONNELS.

1° MM. Abrami, Santenoise et Bernal ont expérimenté la Vagotonine chez 80 hypertendus appartenant à toutes les catégories d'hypertendus. A l'exception de 12 cas concernant des sujets atteints de poussées hypertensives, tous ces malades, préalablement à l'injection de la Vagotonine, ont été soumis au repos, au lit et à la réduction des liquides pendant 10 jours au moins pour obtenir une stabilité tensionnelle. Ces auteurs ont étudié, d'une part, l'effet d'une *injection unique*, d'autre part, l'action des *cures prolongées*. Dans le premier cas, l'injection de 20 mg. de Vagotonine et la prise de la T. A. ont donné les résultats suivants :

42 fois sur 80 malades observés, l'injection a déterminé une baisse tensionnelle indiscutable. L'abaissement porte sur la maxima, la minima et l'indice oscillométrique. Les modifications de la maxima sont des

plus intenses : de 26 à 22, de 25 à 19, de 27 à 14. La minima baisse aussi, mais plus faiblement : de 19 à 9, de 10 à 8. L'indice oscillométrique varie dans des limites moindres, 1 à 2 divisions chez ces 40 malades. La caractéristique de l'action de la Vagotonine était la suivante : *son apparition tardive, son accentuation lente, sa durée prolongée*. L'hypotension commence en général 2 à 6 heures après l'injection de Vagotonine et s'accroît progressivement jusqu'à atteindre une baisse de 5 à 6 mm. de mercure. Cette baisse se prolonge en général 12 à 24 heures, puis la pression augmente aussi lentement qu'elle s'est abaissée et on n'observe jamais d'hypertension réactionnelle. En outre, le R. O. C. tend à s'exagérer et le réflexe solaire diminue constamment, traduisant la diminution de l'excitabilité du tonus sympathique. La Vagotonine n'agit pas comme hypoglycémiant. L'injection de la Vagotonine chez les hypertendus insuffisants cardiaques (au nombre de 10), avec tachycardie, tension convergente, gros cœur, bruit de galop, mais sans œdème capable de troubler l'absorption du médicament, a donné le résultat suivant : 5 d'entre eux n'ont présenté aucune modification de la pression artérielle. Dans 4 cas la maxima s'est fréquemment abaissée de 1 à 2 divisions. Chez le dernier malade, la Vagotonine eut même une action légèrement hypertensive. La Vagotonine ne semble avoir aucune action nocive sur le cœur. 3 hypertendus, sans insuffisance cardiaque, ont reçu de fortes doses de Vagotonine (40 mg. en une fois). Leur électrocardiogramme qui était normal avant l'épreuve, a été pris une demi-heure et 2 heures

après l'injection. Le tracé n'était nullement modifié, alors que la T. A. s'était abaissée de 4 centimètres chez le premier malade, de 50 mm. chez le second, de 35 mm. chez le troisième. L'existence de troubles de la fonction rénale n'empêche ni ne favorise l'action de la Vagotonine. Sur 80 malades de leur statistique, des auteurs cités ont remarqué que 47 présentaient des altérations du fonctionnement rénal : azotémie supérieure à 50 centigr., cylindurie et albuminurie. Chez 25 d'entre eux seulement la tension artérielle s'abaissait considérablement après l'injection. Les hypertendus jeunes se sont montrés particulièrement rebelles à la Vagotonine comme aux autres médications. A l'opposition, l'action hypotensive de la Vagotonine a paru très marquée chez les malades âgés scléreux aux parois vasculaires enclouées par l'athérome. Car la Vagotonine n'agit pas par simple vaso-dilatation passive, par action directe sur les fibres lisses comme tant d'autres hypotenseurs. Mais les sympathicotoniques sont particulièrement sensibles à la Vagotonine. Chez les grands vagotoniques on observe peu de résultats. Il est impossible d'instituer une règle absolue et de distinguer par exemple : ces orthosympathicotoniques auxquels la Vagotonine devrait être systématiquement prescrite, et les parasympathicotoniques chez qui la Vagotonine serait inactive et généralement mal supportée.

Et les auteurs arrivent à cette conclusion qu'il est impossible de schématiser des variétés d'hypertensions plus ou moins justiciables de la Vagotonine. Seule l'injection de 20 cg. de ce produit et l'étude de la T.A. prolongée pendant 2 à 6 heures permettent de mettre

en évidence la sensibilité des sujets à la Vagotonine et rien n'explique pour le moment l'inégalité de son action.

Dans une deuxième série de cas, les auteurs ont étudié les effets de *séries d'injections* de Vagotonine. A tous leurs hypertendus ils ont fait pendant plusieurs mois des séries de Vagotoïne (20 mg. tous les jours pendant 20 jours avec un mois de repos entre les séries). De cette étude se dégageait deux faits :

Dans tous les cas où la T. A. suivie pendant 48 heures n'avait présenté aucune modification après une injection unique de 20 mg. de Vagotonine, les séries d'injections n'ont apporté aucun changement ni dans les chiffres sphygmanométriques, ni dans les troubles fonctionnels.

Chaque fois que la Vagotonine n'a pas une action immédiate il est donc inutile de faire un traitement prolongé. D'ailleurs sur 42 sujets sensibles aux médicaments, 30 seulement ont tiré un bénéfice durable de la répétition des injections.

2° Chez les malades couchés ou chez d'autres sujets suivis à la consultation, ayant reçu un traitement ambulatoire, les auteurs ont noté un autre fait : l'action du médicament varie chez un même malade suivant le niveau tensionnel. Chez un de leurs hypertendus permanents par exemple, vu à l'occasion d'une poussée hypertensive à 30, avec des phénomènes dyspnéiques et angineux, l'injection de Vagotonine provoqua un abaissement de la pression artérielle à 20 et le malade se stabilisa à 24 après une série de

8 injections. A ce moment, l'injection ne provoqua plus chez lui qu'un abaissement de 24 à 22. Le malade est revu 2 mois après, ayant reçu deux séries de Vagotonine et présentant une T. A. à 18. L'injection faite à ce moment fit monter la maxima de 18 à 19. Les auteurs ne croient pas qu'il s'agit là d'une accoutumance, mais ils pensent que la Vagotonine est un hypotenseur actif, surtout dans les poussées hypertensives et qui agit plutôt comme un médicament régulateur que comme un hypotenseur. Ainsi expliquent-ils les cas dans lesquels la Vagotonine est inefficace, par l'intoxication des centres végétatifs, comme cela se produit chez les animaux atropinisés, où la Vagotonine reste inefficace, et dans les formes d'hypertension liées à des troubles fonctionnels ne relevant pas du rôle régulateur physiologique de cette hormone.

3° D'autre part, MM. Desruelles, P. Leculier et Mme Gardien, dans leur étude clinique sur l'action de la Vagotonine dans l'hypertension artérielle rapportent les faits suivants :

L'injection de la vagotonine chez les hypertendus dont la T. A. oscillait autour de 17 pour les hommes et de 16 pour les femmes (le nombre des malades étant en tout de 45) a donné le résultat suivant : sur 45 tensions élevées, 39 ont subi après Vagotonine une diminution notable de 3 à 4 cm. de mercure en moyenne ; une seule fois la chute a été inférieure à 2 cm., mais souvent elle a été supérieure à 4 cm., elle a même atteint 6 cm. 1/2 de mercure. La minima varie également dans le même sens, mais les chutes sont

moins importantes ; elles ne dépassent pas 3 cm. Dans 50 % des cas, l'effet hypotenseur s'est prolongé au point d'être encore notable 48 heures après l'injection. Ces malades s'étant levés et ayant repris leur régime alimentaire normal, leur T. A. remonta fréquemment le 3^e jour, il ne s'agit pas là, bien entendu, d'une hypertension réactionnelle, car la T. A. le 3^e jour est restée plus basse qu'avant l'injection de Vagotonine. Chez 11 sujets, 7 jours après, la tension est restée notablement plus basse qu'avant le test et parmi ces 11 malades 2 seulement étaient restés alités après le test ; les 9 autres avaient repris dès le 2^e jour leur vie normale. La proportion d'hypertendus qui n'ont pas réagi à la Vagotonine est extrêmement faible : 6 sur 45 malades. Les auteurs ont essayé de continuer les injections de Vagotonine chez une malade qui présentait une épreuve test négative. En voici l'observation :

« Mlle C..., 78 ans, hypertendue, avait fait avant l'entrée à l'asile un ictus laissant comme séquelle une parésie du côté droit avec Babinski et une légère anarthrie. Elle présente une arythmie extra-systolique. Elle a été mise au régime lacto-végétarien réduit, alitée. Nous avons pris sa tension chaque jour pendant une semaine. La maxima oscillait entre 27 et 23 cm. et la minima entre 12 et 14 cm., la tension variant d'un jour à l'autre (la malade était très turbulente et la tension n'a jamais pu être prise deux jours de suite dans des conditions identiques). L'épreuve test s'est montrée négative, la tension étant placée de 23/12 avant l'injection à 25/12 une heure et demie après, puis à 27/13 deux heures et 3 heures après. Malgré

cela nous avons fait pendant 15 jours une injection quotidienne de 20 mgr. de Vagotonine et chaque jour nous avons noté la tension à jeun, soit 2 heures et demie, soit 3 heures après l'injection. La tension n'a pas varié et elle a continué à osciller entre 23 et 29 pour la maxima et 11 et 13 pour la minima. »

Dans une seconde catégorie de cas, comprenant 77 sujets à tension artérielle normale (14 maxima), les auteurs ont obtenu avec la Vagotonine des réactions de deux ordres :

1° Tantôt la tension ne varie pas : 28 cas sur 77 ;

2° Tantôt elle diminue légèrement : 49 cas sur 77 ; la maxima s'abaisse de 2 cm., en moyenne elle atteint en général 13,12 cm. de mercure, et tombe plus rarement en dessous de 10. La minima n'est souvent pas modifiée, parfois elle est abaissée d'un cm. en moyenne.

Enfin, dans une troisième catégorie de cas, celle des sujets à tension artérielle basse (maxima inférieure à 12 cm. de mercure), les auteurs ont constaté trois sortes de réactions :

1° Tantôt la pression n'est pas modifiée : 45 cas sur 78 ;

2° Tantôt elle est légèrement abaissée : 21 cas sur 78 ; les chutes de la pression portant presque toujours uniquement sur la maxima étant en moyenne de 2 cm. et la minima tombant rarement au-dessous de 9. Pas d'accidents d'hypotension, ni de malaises ;

3° Dans 12 cas sur 78, enfin, *la pression s'élève*, l'élévation atteint en moyenne et progressivement 2 cm. 1/2 et parfois 3, même 4 cm., elle se maintient encore 48 heures après.

De toutes les expériences de Desruelles, Leculier et Mme Gardien, il résulte que la Vagotonine n'agit que comme une véritable hormone régulatrice de la T. A., d'où le fait que son emploi prolongé ne prédispose pas les malades aux chutes tensionnelles brusques.

MM. Claude, Dabline et Dorolle ont établi que l'injection quotidienne de Vagotonine amène une régulation du tonus sympathique et une amélioration incontestable de l'état anxieux.

4° Olivier a observé 18 malades. Faisant chez eux l'injection unique d'une ampoule test de Vagotonine, il observe :

- 8 fois une hypotension ;
- 5 fois aucune modification ;
- 5 fois une élévation de la T. A.

Les 8 observations dans lesquelles une hypotension relative (atteignant 5 à 6 cm. de mercure) a été observée dans les cas concernant des hypotensions de la ménopause. Par contre les réactions paradoxales hypertensives ont surtout été observées dans les néphrites chroniques ou chez les sujets âgés.

5° Deschildre, dans une thèse que nous n'avons pas pu consulter, a également observé un retour de la tension artérielle à un chiffre normal, chez les sujets

atteints de troubles psychiques. Mais dans quelques cas il n'a observé aucune modification de cette tension.

Bernal a publié des observations d'hypertension paroxystique d'origine saturnine avec colique de plomb. Le tout fut amélioré par la vagotonine.

Voici quelques-unes de ses observations :

« Jacques D..., âgé de 52 ans, est un saturnin chronique hypertendu permanent : 18/12 au Vaquez. Urée sanguine 30 cg. par litre. Pas de cylindres. Nous le voyons au moment d'une colique due à la récédive de l'intoxication car il a repris son ancien métier qu'il avait abandonné depuis huit mois. A ce moment sa T. A. s'élève à 22/12. Il y a des cylindres dans ses urines. Urée sanguine : 80 cg. par litre. La colique disparaît après 8 injections de Vagotonine faites de 4 heures en 4 heures. La tension artérielle demeure un peu plus élevée qu'avant la colique : 19/11. »

Autre observation : « Marcel V..., âgé de 40 ans, présente des signes évidents de saturnisme : anémie à 3.500.000 globules rouges, liseré de Burton. Nous l'examinons à l'occasion d'une colique saturnine ; sa T.A. est à 19/8. L'examen de la fonction rénale montre : albuminurie 40 cg. ; azotémie 80 cg. ; présence de cylindres granuleux. La colique cède rapidement au traitement par la Vagotonine. Le lendemain, l'albuminurie a disparu, ainsi que la cylindrurie, l'azotémie est à 0 gr. 35, la pression artérielle à 14/8. »

M. Bernal arrive aux conclusions suivantes (la crise apparaissant comme une perturbation endocrine sympathique, pourra être traitée par de nombreux médica-

ments opothérapiques et neurovégétatifs. D'urgence on fera une saignée qui peut être très abondante sans faire courir aucun risque au malade, mais souvent une saignée moyenne suffira. Au cas d'accident nerveux, une P. L. sera substituée à la saignée. On pourra injecter 40 cg. d'acétylcholine ou 20 cg. de Vagotonine, et la morphine à la dose de 1 cg. sera prescrite dans tous les cas. Le traitement ultérieur pourra être vago-sympathique, opothérapique, chirurgical ou radiothérapique.

B. — ESSAIS PERSONNELS.

Nous avons repris à notre tour l'étude de la Vagotonine sur l'hypertension artérielle : cela sur les conseils du docteur Bouchut et du docteur R. Froment. Tous nos essais ont porté sur des malades hospitalisés, la plupart dans le service du docteur Bouchut. Nous n'avons pas cherché à vérifier l'action *immédiate* de la Vagotonine et nous n'avons pas étudié systématiquement l'action d'une injection isolée comme l'ont fait en particulier Abrami et Santenoise. Il nous a paru en effet que cette question avait été parfaitement mise au point par ces derniers auteurs, qui ont disposé d'un matériel d'étude beaucoup plus considérable que nous n'aurions pu le faire. Nous n'avons étudié que les *effets durables* de la Vagotonine appréciés sur une longue série d'injections. Seule, d'ailleurs, l'action durable du médicament sur la tension importe au point de vue thérapeutique et une médication qui ne serait

que d'abaisser temporairement le chiffre de tension n'aurait sans doute pas beaucoup d'intérêt pratique. Cette étude prolongée plus de six mois chez certains malades qui reçurent un nombre d'injections assez considérable (plus de 90 chez un de nos sujets), explique que nous n'apportons que *onze observations*, c'est-à-dire un nombre relativement minime de faits. Mais nous croyons que même sous cette forme notre étude n'est pas complètement inutile, car cette action de la Vagotonine à longue échéance ne paraît pas avoir été nettement étudiée jusqu'ici.

Nous avons déjà dit que nos malades étaient hospitalisés ; il s'agissait donc de sujets au repos, soumis à un régime fixe et dont presque toujours le chiffre de tension pris antérieurement était stable. Chez ces malades nous avons pratiqué une injection quotidienne d'une ampoule de 20 mgr. de Vagotonine. Chaque jour également nous prenions la tension artérielle avec soin, notant seulement le chiffre de la tension résiduelle après plusieurs compressions par la manchette. Tous les résultats furent pris par le même observateur, c'est-à-dire par nous-même, avec le même appareil, par la méthode palpatoire.

Les résultats obtenus chez onze malades présentant des formes diverses d'hypertension, peuvent se ranger en trois groupes suivant que l'action sur la tension fut nulle ou sensiblement nulle, qu'elle fut nette mais transitoire et instable malgré la continuation ou la reprise du traitement, ou qu'enfin l'action fut à la fois marquée et stable, du moins pendant la période où nous observâmes les malades.

a) *Dans trois cas le résultat d'injections répétées de Vagotonine fut sensiblement nul*, l'action hypotensive n'excédant pas deux centimètres de mercure et n'intéressant que la maxima : ce qui ne dépasse pas nettement le chiffre des oscillations physiologiques. Ces trois malades ont eu respectivement 6, 10 et 13 injections de Vagotonine : chiffres assez faibles puisque Abrami et Santenoise recommandent de faire une série de 20 injections au moins. Mais dans la plupart des cas le traitement fut interrompu, soit parce qu'il fut mal supporté, soit parce qu'on vit la tension pratiquement inchangée. C'est ainsi que deux de ces malades n'eurent pas de modifications tensionnelles nettes et qu'une autre présenta des signes d'intolérance : exagération des vertiges et des troubles moteurs présentés antérieurement par la malade. Ces trois cas concernaient des types d'hypertension assez divers : hypertension modérée avec troubles endocriniens dans un cas, hypertension plus accusée du type solitaire compliquée d'hémiplégie dans un deuxième cas, néphrite hypertensive dans un troisième avec hémiplégie et insuffisance cardiaque.

b) *Dans quatre cas la tension parut nettement modifiée par les injections de Vagotonine, mais l'action du médicament fut transitoire et instable*, malgré la continuation ou la reprise du traitement. Les chutes tensionnelles furent dans l'ensemble assez importantes, allant de 21/11 à 15,5/9 dans un cas ; de 22/11 à 14/8 dans un deuxième cas ; de 27/15 à 22/15 dans un troisième cas ; enfin de 20/9 à 13/8 dans un dernier cas.

Ces cas concernaient également des types d'hypertension différents ; hypertension sénile avec lésions vasculaires dans un cas ; hypertension solitaire chez un adulte dans un deuxième cas ; néphrite hypentensive et azotémique dans un troisième ; enfin hypertension solitaire modérée dans un quatrième cas.

Chez ces malades la baisse tensionnelle fut souvent assez mal supportée, c'est ainsi que le premier d'entre eux (observation VIII) présenta une syncope après la quatrième injection de Vagotonine et alors que la tension avait baissé de 4-5 cm. de Hg pour la maxima et de 1 cm. pour la minima. De même la troisième malade (observation VI) présenta, après une dizaine d'injections et alors que la tension maxima avait baissé de 3 cm. de Hg, la minima étant demeurée inchangée ou même ayant légèrement augmenté, un épisode confusionnel accentué avec incontinence d'urine et surtout avec apparition pour la première fois d'un bruit de galop indiscutable. De même encore, le malade de l'observation V présenta une crise convulsive avec parésie d'un bras alors qu'il avait eu 24 injections de Vagotonine et que la tension initialement de 19/10 s'était abaissée à 15/9, la veille de l'accident. Le soir même de l'accident le malade avait une tension de 13/8 et le lendemain la tension était à nouveau montée à 20/13. Il faut d'ailleurs ajouter que ce malade avait eu, antérieurement à l'institution du traitement, des accidents semblables.

Seule la malade de l'observation 7 présenta des oscillations tensionnelles assez considérables, sans troubles fonctionnels correspondants.

c) Dans quatre cas enfin la chute tensionnelle fut à la fois nette et stable durant la période d'observation, ou à tout le moins récidivant lors de la reprise du traitement. Sans doute une de ces malades qui avait vu sa tension descendre de 27/16 à 23/13 après que celle-ci fut même tombée à 20/11, cette malade ne put être suivie longtemps, mais lorsqu'elle fut perdue de vue la baisse tensionnelle persistait déjà depuis près d'un mois et demi. Une autre malade (observation 2) vit sa tension passer de 20/11 à 13/8 après douze injections de Vagotonine, puis cette tension remonta jusqu'à 17/8 malgré 5 injections supplémentaires et regagna enfin le chiffre initial de 20/11 après douze jours d'interruption de traitement. Une deuxième série de Vagotonine (une dizaine d'injections) fait alors redescendre la tension à 14/9 ; la baisse tensionnelle étant cette fois stable pendant une dizaine de jours, puis à nouveau la tension remonte. Une troisième série d'une douzaine d'injections influença plus lentement la tension artérielle qui néanmoins finit à la longue par redescendre à 14/10. Deux mois après la cessation définitive des injections, la tension une fois encore était remontée au chiffre initial de 21/11. La Vagotonine eut donc ici une action transitoire mais récidivant à chaque traitement.

Enfin, chez les deux dernières malades (observations I et IV) la baisse tensionnelle obtenue parut tout à fait stable. C'est ainsi que dans l'observation I la tension initialement de 19/11 descendit jusqu'à 13/7,5 et demeura stable autour de 12, 13 ou 14 centimètres de mercure, pendant un mois et demi durant lequel on

observa la malade. De même dans l'observation IV la tension descendit de 21/10,5 à 15,5/8 et resta assez stable entre 15 et 17 centimètres de mercure, pendant un mois et demi à deux mois.

Ces observations concernent comme précédemment des formes d'hypertension assez différentes : hypertension sénile dans l'observation IV, hypertension solitaire au voisinage de la ménopause dans l'observation III, hypertension solitaire également mais chez une femme jeune dans l'observation II, enfin poussée paroxystique d'hypertension chez la malade de l'observation I.

Il semble que tous ces malades aient bien supporté le traitement par la Vagotonine, soit que la baisse tensionnelle ait été parfaitement tolérée, soit qu'elle se soit accompagnée même d'une amélioration indiscutable des troubles fonctionnels cérébraux présentés par les malades.

CHAPITRE V

Ce que l'on est en droit d'attendre de la Vagotonine dans le traitement de l'Hypertension artérielle

Il nous faut essayer maintenant, en manière de synthèse et nous appuyant à la fois sur les observations antérieurement publiées par différents auteurs et sur les faits que nous avons pu observer nous-même, essayer de préciser les indications de la Vagotonine dans la tension artérielle et les résultats qu'on est en droit d'en attendre.

1° *Le mode d'action* de la vagotonine, si l'on en croit les travaux remarquables de Santenoiise qui a isolé cette substance, est absolument différent des autres agents hypotenseurs jusqu'ici en notre possession et lui assigne une place très particulière parmi les agents thérapeutiques que nous possédions contre l'hypertension artérielle. Rappelons en effet qu'« elle n'agit pas comme la plupart des hypotenseurs par de simples effets pharmacodynamiques, généralement perturbateurs des mécanismes normaux de régulation, mais par la stimulation ou le rétablissement de certains mécanismes déficients de la régulation physiologique nor-

male de la pression artérielle... La Vagotonine en effet ne se montre hypotensive que dans la mesure où il y a hypertension et lorsque cette hypertension est liée au dérèglement de certains facteurs régulateurs » (Santenoise). Cet auteur a d'ailleurs montré qu'il s'agissait d'une véritable hormone physiologique, non seulement isolable du pancréas, mais existant dans les veines pancréatiques. Il semble donc que l'on soit en droit d'attendre de la Vagotonine une action tout à fait particulière dans le traitement de l'hypertension artérielle et d'espérer trouver en elle un *véritable traitement pathogénique* de cette hypertension : ceci en théorie, car il reste à contrôler le fait à l'aide des observations cliniques.

2° *Les résultats cliniques obtenus jusqu'ici* semblaient confirmer dans une certaine mesure l'hypothèse physiologique formulée plus haut. En effet, d'une part la Vagotonine ne paraît avoir d'action hypotensive que chez les sujets où la tension est anormalement élevée. Ni Abrami, Santenoise et Bernal, ni Desruelles, Leculier et Mme Gardien, n'ont observé d'hypotension par injection de cette substance à des sujets normaux ; ces derniers auteurs ont même observé parfois une élévation de la tension chez des sujets à pression anormalement basse. D'autre part les différents auteurs que nous avons cités antérieurement ont observé chez les hypertendus une baisse tensionnelle, sinon constante du moins très fréquente, d'assez grande intensité et, semble-t-il, parfaitement bien tolérée. Il ne faudrait peut-être pas cependant aller trop loin dans

cette voie et certains résultats paraissent en effet indiquer que la Vagotonine, à côté de cette action régulatrice véritablement physiologique, doit pouvoir se comporter également comme une substance hypotensive pharmacodynamique plus ou moins perturbatrice. En effet Olivier a observé sur dix-huit malades cinq fois l'élévation de la tension au lieu de la baisse tensionnelle attendue et ceci surtout chez des hypertendus porteurs de néphrite chronique. Nous-même d'autre part, avons été frappé par l'assez grand nombre de baisses tensionnelles transitoires et ayant paru mal tolérées, et il semble bien qu'en pareil cas l'action de la Vagotonine se rapproche beaucoup de celle des médicaments hypotenseurs purement symptomatiques. D'ailleurs Abrami et Santenoise eux-mêmes, ayant par erreur fait une injection de 60 mgr. de Vagotonine à un sujet âgé (dose évidemment trois fois plus forte que la dose normale) observèrent une chute tensionnelle de 20 à 7 avec torpeur du sujet et parésie crurale gauche, ce qui n'est que l'exagération de phénomènes observés chez plusieurs de nos malades.

3° *Les incidents ou accidents* observés au cours du traitement paraissent être assez négligeables, à lire les observations des différents auteurs. C'est ainsi qu'Abrami et Santenoise ne signalent aucun accident d'hypotension à condition d'employer le médicament à dose normale et seulement quelques incidents du type hypoglyconique que Louyot attribue en réalité à l'hypervagotonie et plusieurs cas d'urticaire paraissant dus « à la fois à l'introduction d'une albumine

étrangère et à l'action vagotonisante du médicament ». Desruelles, Léculier et Mme Gardien ne signalent pas d'accidents au cours de leurs recherches ; quant à Olivier, il signale seulement l'urticaire et les poussées hypertensives.

Personnellement nous n'avons observé qu'une fois des *phénomènes* urticariens analogues à ceux observés par Abrami (observation II) : il s'agissait d'éruptions assez intenses revêtant parfois un aspect pseudo-phlegmoneux et se produisant toujours au point d'injection du médicament. Nul doute qu'il ne s'agisse là de phénomènes de sensibilisation, plus ou moins voisins de l'anaphylaxie et du phénomène d'Arthus.

Mais nous avons surtout été frappé par l'existence assez fréquente d'incidents vasculaires cérébraux ou cardiaques paraissant bien en rapport avec l'administration de Vagotonine et plus particulièrement avec l'action hypotensive de ce médicament. Il est à remarquer en effet que presque tous ces incidents ont été observés chez des malades ayant eu d'une part une chute de pression sous l'influence du médicament et presque toujours d'autre part une baisse tensionnelle transitoire seulement. Ces accidents consistèrent en *syncopes* dans deux cas (*syncopes* généralement précédées depuis quelques jours de troubles fonctionnels, lassitude, asthénie, rendant le traitement pénible au malade) ; dans deux autres cas les phénomènes cérébraux furent plus marqués, s'accompagnant d'obnubilation persistante et de *phénomènes parétiques* d'un côté : si dans un de ces cas la médication peut être partiellement innocente, étant donné que le sujet avait

présenté antérieurement au traitement vagotonique des accidents analogues, il ne paraît pas douteux que dans le deuxième cas les accidents ne dussent être imputés au traitement.

Dans deux derniers cas enfin (et l'un d'eux concerne la malade dont nous venons de parler en dernier lieu) nous vîmes apparaître un *galop* que l'auscultation cardiaque antérieurement pratiquée à plusieurs reprises n'avait jamais décelé.

Aucun de ces accidents ne fut véritablement grave, néanmoins certains d'entre eux furent à tout le moins désagréables, mais leur importance nous paraît découler surtout de leur signification vraisemblable. Il semble bien en effet qu'ils aient été dus sans discussion possible à la *chute tensionnelle provoquée* (et l'on sait que les accidents cérébraux ont été décrits chez les hypertendus au moment précis de l'involution tensionnelle par M. Dumas, et que de même le galop apparaît habituellement lorsque fléchit une tension artérielle antérieurement élevée). Du même coup, il semble vraisemblable qu'en pareil cas la Vagotonine n'a pas agi comme une hormone régulatrice, mais bien comme un médicament perturbateur du type des agents hypotenseurs habituels. Ceci ne signifie pas d'ailleurs que la Vagotonine ne puisse être considérée, comme le veut Santenaise, comme une hormone régulatrice et comme un véritable traitement pathogénique de l'hypertension, mais simplement qu'elle n'a peut-être pas cette action dans tous les cas : ce qui se comprend d'ailleurs étant donné la variabilité des causes de l'hypertension artérielle.

4° *La technique* du traitement vagotonique est simple et paraît bien fixée. Afin d'éviter les réactions cutanées de sensibilisation, il paraît utile de commencer toujours par l'injection de l'ampoule spéciale de désensibilisation existant dans les boîtes du commerce, puis ultérieurement il faut pratiquer l'injection d'essai d'une ampoule dosée à 20 mgr. et étudier, comme le conseillent Abrami et Santenoise, les effets de cette injection isolée dont l'action semble permettre d'après ces auteurs de prévoir l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement prolongé. Enfin on instituera une série d'injections de 20 injections à raison d'une ou de deux par jour si l'injection-test a donné une chute tensionnelle nette, ou même dans tous les cas si on le désire. Ultérieurement on se basera sur les faits obtenus ; si la chute tensionnelle obtenue paraît suffisante et stable, il n'y a pas lieu de poursuivre les injections. Si elle est insuffisante ou instable et transitoire mais bien tolérée et paraissant avoir été bénéficiaire au malade, il semble n'y avoir qu'avantage à faire une nouvelle série d'injections séparée de la première par quelques semaines de repos. Enfin si la chute tensionnelle a été supportée ou s'il n'est pas apparu une modification tensionnelle notable, il paraît préférable de s'abstenir.

De toute manière, il paraît indispensable de surveiller quotidiennement les effets du médicament sur la tension et sur l'état général du malade, afin de surprendre à leur début, s'il en existe, des incidents néfastes et en particulier des réactions cérébrales ou cardiaques pathologiques du type de celles que nous avons signalées plus haut. C'est, de plus, en cas de nouvelle

série de Vagotonine chez des malades antérieurement traités qu'il faut se méfier des accidents anaphylactiques et commencer systématiquement par l'injection de l'ampoule de désensibilisation.

5° *Les indications* du traitement vagotonique de l'hypertension artérielle paraissent difficiles à fixer à l'heure actuelle. Il ne paraît pas douteux en effet que le nombre de cas suivis de près et pendant assez longtemps ne soit encore beaucoup trop faible. Néanmoins si l'on essaie de faire le point des observations jusqu'ici publiées, on peut indiquer quelques directives au moins provisoires.

Pour Abrami et Santenoise il est « impossible de schématiser des variétés d'hypertension artérielle plus ou moins justiciables de la Vagotonine. Seules l'injection de 20 milligrammes de ce produit et l'étude de la tension artérielle prolongée pendant deux à six heures permettent de mettre en évidence la sensibilité des sujets à la Vagotonine, et rien ne nous explique pour le moment l'inégalité de son action. » Cependant ces auteurs ajoutent : « La Vagotonine paraît devoir être surtout le médicament des hypertensions oscillantes, paroxystiques, où elle semble vraiment jouer le rôle d'une hormone régulatrice. » Il semble en effet, que l'hypertension artérielle chronique soit assez souvent une réaction utile pour le bon fonctionnement des échanges osmotiques interstitiels, et qu'il soit dès lors indiqué de s'adresser de préférence à des hypertensions récentes et surtout à des hypertensions paroxystiques qui, elles, paraissent bien traduire l'existence d'une perturbation nuisible à l'organisme, ou

du moins d'une réaction encore supprimable sans inconvénient par un médicament ayant une action stimulante sur le mécanisme régulateur.

C'est donc, en premier lieu, dans les *hypertensions paroxystiques* que la Vagotonine paraît indiquée ; il semble bien qu'en pareil cas on puisse attendre d'elle une action assez souvent efficace et d'autre part il ne nous paraît y avoir aucun inconvénient en pareil cas à chercher à réduire le chiffre de tension artérielle. C'est dans un cas semblable que nous avons observé avec ce traitement le résultat le plus satisfaisant (observation I). Mais il est juste d'ajouter que lorsqu'on se trouve en présence d'une hypertension passagère, il est beaucoup plus difficile que dans les autres cas de savoir si le médicament employé a eu une action véritable ou s'il est seulement survenu au moment où se dessinait une rémission spontanée.

En second lieu, il nous semble que la Vagotonine peut être utilement essayée dans les *hypertensions du type solitaire* et surtout peut-être dans les *hypertensions récentes, de taux modéré* et dans celles des sujets non séniles, ou des femmes à la période de la ménopause.

Par contre, il semble que son emploi soit de peu d'intérêt dans les hypertensions conditionnées par un processus de néphrite hypertensive (rappelons d'ailleurs que c'est dans ces cas qu'Olivier a obtenu une élévation paradoxale de la tension). De même, dans les hypertensions anciennes, arrivées à la phase organique comme le dit M. Dumas et plus spécialement dans les hypertensions séniles, si la Vagotonine

peut être parfois d'action utile, il est certain qu'elle doit être prescrite avec modération et surveillée de près dans son application ; car c'est dans ces cas qu'elle a chez plusieurs de nos malades provoqué des incidents cérébraux ou cardiaques.

6° *Les contre-indications* à la médication vagotonique nous paraissent constituées par l'existence de *complications cérébrales* et en particulier de ramollissements cérébraux, et par celle de *complications cardiaques* (gros cœur avec signes discrets ou nuls d'insuffisance ventriculaire gauche). Quant à l'existence de *signes rénaux* nets, ils paraissent une contre-indication au moins relative.

En plus de ces contre-indications à l'institution d'un traitement vagotonique, il faut mentionner les contre-indications à la continuation ou à la reprise de ce traitement lorsqu'il a été *mal toléré* et a notamment provoqué des incidents cérébraux ou cardiaques.

REMARQUE. — *Les tensions de nos malades ont été prises avec l'appareil de Gallavardin. Les dates et les tensions marquées dans nos observations correspondent aux jours où a été pratiquée l'injection de vagotonine.*

Observations

OBSERVATION I

Mme L... A, 63 ans, éthylique, a fait un premier séjour à la salle Sainte-Hélène pour bronchite aiguë et hypertension artérielle à 20/10.

2° *séjour* le 26 février 1929. — La malade revient pour bronchite aiguë et hémoptysie assez abondante (150) gr. de sang rouge, après des quintes de toux. A l'examen, on ne note pas de signes d'ectasie aortique, ni de signes de tuberculose évolutive. L'examen radioscopique montre seulement un gros cœur.

3° *séjour*, le 13 juin 1929. — La tension est tombée à 15/11 en dehors de tout traitement.

Au 4° *séjour* de la malade, le 22 décembre 1931, la T. A. est de 13/7,5. Le 30 décembre elle monte à 15,5/7,5.

Puis la malade présente des douleurs précordiales durant lesquelles, on trouve un T.A. à 17/8.

6° *séjour*, mars 1934. — La malade revient avec une hypertension à 19/11 accompagnée d'I.V.G.

A partir du 19 mars 1934, on institue un traitement par la Vagotonine qui comprend en tout 14 piqûres.

Voici, ci-dessous, les modifications de la T.A. par la Vagotonine.

18 mars 1934.....	T.A. : 19/11
19 —	— 19/11
20 —	— 18/9,5
21 —	— 16,5/8
22 —	— 15,5/8
23 —	— 15,5/7,5
24 —	— 14,5/7,5

La malade est un peu fatiguée, on cesse les piqûres pendant quatre jours. Pendant ce temps-là la T.A. varie entre 14/7, 12/8 et 16/9. On continue une nouvelle série de Vagotonine.

29 mars 1934.....	T.A. : 14/8,5
30 —	— 12,5/7
31 —	— 13/7,5
1 ^{er} avril 1934.....	— 14/7

Une fois que nous avons obtenu le chiffre tensionnel normal nous avons cessé la vagotonie. Mais nous avons continué néanmoins à mesurer la T.A. de cette malade quotidiennement depuis le 2 avril jusqu'au 23 mai 1934. Ainsi nous avons pu constater que la tension oscillait pendant ce temps-là entre les chiffres suivants : 13/8, 12/7 et 11/7.

Les troubles fonctionnels qu'accusait la malade ont complètement disparu. Le 24 mai, la malade demande à rentrer chez elle.

C'est le meilleur résultat que nous ayons eu avec la vagotonine, mais il y a lieu toutefois de formuler ici quelques réserves : Nous avons vu que la tension chez cette malade a été très variable d'un séjour à l'autre et cela le plus souvent sans traitement particulier. Cette considération nous oblige à nous demander si la baisse tensionnelle notée en cours de traitement par la Vagotonine n'a pas été le fait d'une simple coïncidence : la tension avait-elle cette fois-ci comme lors des précédents séjours, tendance à baisser spontanément en dehors de toute médication ?... Nous pensons plutôt que la Vagotonine a agi véritablement, mais peut-être son action n'a-t-elle été aussi accusée et aussi stable que parce qu'il s'agissait d'une hypertension seulement paroxystique.

OBSERVATION II

Mme N..., âgée de 37 ans, fait un premier séjour dans la salle Sainte-Hélène, le 12 janvier 1927 pour congestion pulmonaire des deux bases. La tension artérielle était alors de

13/8. Pas de défaillance cardiaque. La malade a présenté en outre des crises comitiales sans perte de connaissance complète.

2^e séjour. — Le 18 mars 1934, la malade revient pour des troubles confusionnels, peut-être de nature comitiale. Ceci disparaît d'ailleurs assez vite après quelques jours de repos.

A l'examen, la tension artérielle est de 20/11 et paraît bien compensée. Le liquide céphalo-rachidien est normal. La tension à l'appareil de Claude : 28 cm. d'eau.

Pas de sucre, ni d'albumine dans les urines. B. W. négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

L'examen ophtalmologique pratiqué par le Docteur Bussy montre un fond d'œil normal avec stase veineuse de la papille droite due à une anomalie de la réfraction.

L'urée sanguine est de 0 gr. 30 par litre. L'examen radioscopique montre un cœur normal. L'aorte est peu élargie. Au point de vue fonctionnel, la malade se plaint constamment de céphalées occipitales très vives.

Le 23 mars 1934 : On essaie un traitement par la *Vagotonine*. La tension artérielle s'abaisse lentement et progressivement. Voici ci-dessous en détail la progression de cette baisse tensionnelle :

19 mars	T.A. : 20/11
23 —	— 18/11
26 —	— 16/8
27 —	— 15/9
28 —	— 15/9
29 —	— 17,5/9
30 —	— 17,5/10
31 —	— 16/9,5
3 avril	— 15,5/9,5

Après neuf injections, on arrête pendant quelques jours les piqûres à cause des éruptions urticariennes qui sont un peu douloureuses et qui inquiètent beaucoup la malade. Une fois que ces incidents ont disparu, on reprend de nouveau la Vagotonine :

6 avril.....	T.A. : 13/8
7 —	— 15/9
9 —	— 14/7,5
10 —	— 13/8
11 —	— 14/8,5
12 —	— 17/8,5

Comme on a obtenu une tension qui est au voisinage de la normale, on arrête la vagotonine (après 15 injections). Depuis le 13 jusqu'au 23 avril, la tension a oscillé entre 15/9 et 16,5/9. Le matin du 24 avril, la malade se plaint des céphalées occipitales vives. Sa tension artérielle est de 20/11. On reprend la vagotonine :

25 avril.....	T.A. : 15/9
26 —	— 17/8
27 —	— 17/10
28 —	— 17/9
30 —	— 19/11
1 ^{er} mai	— 17/10

La malade présente le lendemain une plaque urticarienne d'aspect pseudo-phlegmoneux qui a nécessité des applications chaudes. Il est à noter que ces incidents se reproduisirent souvent, malgré l'utilisation préalable d'une ampoule de désensibilisation. On cesse alors la vagotonine provisoirement. La tension a oscillé du 2 au 5 mai de 18/10 à 15/10. On reprend de nouveau la vagotonine.

7 mai	T.A. : 15/10
8 —	— 14/8
9 mai	— 14/9

La malade avoue qu'elle est nettement améliorée au point de vue fonctionnel. La céphalée et les vertiges ont complètement disparu. Mais une ébauche de galop se montre pendant ce traitement, rapidement jugulée d'ailleurs par la digitaline. Depuis le 12 jusqu'au 25 mai, sans aucun traitement la tension oscille entre 14/8,5 et 15/8. Le 25 mai, la tension remonte

de nouveau à 18/12 et avec elle, tous les troubles fonctionnels réapparaissent à la grande inquiétude de la malade. On décide alors d'appliquer la Vagotonine.

26 mai	T.A. : 15/11
28 —	— 15,5/8
30 —	— 16/12
31 —	— 17/10
1 ^{er} juin	— 15/10,5

Du 2 juin au 6 juin, la tension oscille entre les chiffres de 16/11 et 17/11. Le matin du 6 juin, la malade présente une nouvelle perte de connaissance sans mouvement convulsif. Sa tension, mesurée trois heures après cet incident, montre des grandes variations tensionnelles, allant jusqu'à 4 cm. Hg. : 18/10 et 22/10.

Le 8 juin, la tension remonte de nouveau à 19/11 et depuis le 11 jusqu'au 16 juin elle oscille entre 19/10,5 et 20/13. Une nouvelle série de Vagotonine est alors instituée.

18 juin.....	T.A. : 22/13
19 —	— 23/13
21 —	— 17/10
25 —	— 20/12,5
26 —	— 20/11
27 —	— 17/11
29 —	— 17/10,5
30 —	— 17/10
2 juillet	— 18/11
3 —	— 16/10
4 —	— 15/10
5 —	— 14/10
6 —	— 14/10

Une fois que nous avons ramené la tension à un chiffre à peu près normal, nous arrêtons les piqûres de Vagotonone (142 injections en tout). Le chiffre tensionnel a varié depuis le 7 juillet jusqu'au 21 juillet de 15/10 à 17/11. Comme l'a conseillé M. Abrami, nous essayons de nouveau d'appliquer la Vagotonine pendant la période ascensionnelle.

24 juillet	T.A. : 21/11,5
25 —	— 19/12
26 —	— 19/11

Comme la Vagotonine ne paraît plus agir, on arrête les piqûres. La tension, mesurée quotidiennement sans aucun traitement, oscille entre 17/11, 19/11,5, 20,5/13 et 21/12. Ainsi, après tous nos efforts continus, nous obtenons un chiffre tensionnel supérieur au chiffre initial.

La malade, enfin lasse de l'inefficacité de ce traitement, demande de rentrer chez elle.

La veille de son départ, le 18 septembre, la tension est de 21/11.

En somme, plusieurs fois la Vagotonine eut une action remarquable sur la tension. Mais chaque fois cette action fut transitoire, cessant lorsqu'on supprimait le médicament.

OBSERVATION III

Mme Bon..., âgée de 46 ans, fait le 1^{er} août 1932 un séjour dans le service du Professeur Froment, à l'Hôtel-Dieu, pour tuberculose fibreuse, hémorragie intestinale et broncho-alvéolite de la base.

Le 25 juillet 1934, la malade revient dans le service du Professeur Froment, à Grange-Blanche, pour hypertension solitaire à 27/15, évoluant depuis deux ans sans grandes oscillations.

Pas de troubles onctionnels nets.

A l'examen : Cœur un peu hypertrophié, avec la pointe dans le 5^e espace, choc globuleux, sans galop et sans signes d'I.V.G. Il est à signaler l'apparition d'un beau purpura lors de la prise de la T.A.

On applique un traitement par la Vagotonine. Traitement ambulatoire, la malade n'étant pas hospitalisée. Voici, ci-dessous, les modifications de sa T.A. :

26 juillet	T.A. : 27/16
28 —	— 28/16
2 heures après, la vagotonine.....	24,5/14

31 juillet	T.A. : 23/13
1 ^{er} août.....	— 22/12,5
3 —	— 24/13
6 —	— 21/12,5
(en position debout et 23 en position couchée).	
8 août.....	T.A. : 20,5/12
9 —	— 20/12

On interrompt le traitement pendant trois jours. Nouvelle série de Vagotonine :

14 août.....	T.A. : 22/12,5
16 —	— 21,5/11,5
18 —	— 21,5/12
21 —	— 20/11,5
23 —	— 18/11
25 —	— 20/11,5
30 —	— 20/10,5
3 septembre	— 22,5/12
4 —	— 22/12
5 —	— 21/11,5
6 —	— 23/12
8 —	— 24/13
12 —	— 23/13

Le 12 septembre 1934. — La malade se sent améliorée subjectivement ; elle souffre moins de maux de tête et de vertiges, mais la tension est restée assez peu modifiée, surtout si l'on tient compte du fait que la tension trouvée à l'entrée de la malade à l'hôpital était plus élevée que le chiffre note antérieurement (24) par son médecin.

OBSERVATION IV

Catherine S..., âgée de 73 ans, entre à la salle Sainte-Hélène, le 5 juillet, pour hypertension avec albuminurie intermittente et insuffisance cardiaque (œdème, bruit de galop). B.W. négatif dans le sang ; l'urée sanguine est de 47 centigr. par litre.

A la radioscopie : On voit que le ventricule gauche est hy-

pertrophié avec pointe près de la paroi. Pas de dilatation des cavités droites. L'examen oculaire pratiqué par le Docteur Bussy montre un fond d'œil et un champ visuel normaux.

T.A. à 22/10,5 le 5 juillet.

Le 25 juillet, on commence un traitement par la Vagotonine. Voici ci-dessous les modifications de cette tension :

25 juillet T.A. : 21/10,5
(la tension est de 19/9 2 heures après la piqure).

26	—		—	20/10
27	—		—	17/9
28	—		—	17/9
30	—		—	17/11
31	—		—	19/9

Le 1^{er} août, la malade refuse systématiquement les injections de Vagotonine, responsables, selon elle, des malaises dont elle souffre : palpitations, syndrome pseudo-angineux, abattement, anorexie.

Mais comme ces symptômes persistent malgré l'absence de toute médication, la malade consent de nouveau à être traitée par la Vagotonine :

7 août.....	T.A. : 19/9
8 —	— 17/8
9 —	— 18,5/10,5
10 —	— 16/8
11 —	— 15/7
13 —	— 15/8
14 —	— 16/8
16 —	— 18/9
18 —	— 15/8

La malade, qui ne peut pas supporter la digitale, voit son insuffisance cardiaque évoluer. Elle demande la cessation de la Vagotonine. La tension artérielle mesurée quotidiennement sans traitement, du 19 au 23 août, a montré une oscillation entre 17/9 et 16/9. Le 23 août, on reprend une nouvelle cure de Vagotonine :

23 août.....	T.A. : 13/7,5
25 —	— 17/9
27 —	— 16/8
28 —	— 15,5/8

L'exagération des signes d'insuffisance cardiaque, et la persistance des troubles fonctionnels, malgré la baisse tensionnelle, nous obligent à cesser la Vagotonine. Il semble bien que la Vagotonine ait eu ici une action manifeste sur la tension artérielle, qui s'est abaissée nettement, surtout après la dixième injection. Mais la baisse tensionnelle ne s'est accompagnée d'aucune amélioration fonctionnelle.

OBSERVATION V

Antoine M..., 58, cultivateur, entre le 20 février 1934 à la salle Saint-Alexandre pour bronchite chronique et hypertension solitaire. Il vient du service de neurologie du Docteur Bériel, où il a été traité pour des ictus à la suite d'une crise épileptiforme survenue brusquement il y a deux mois.

A son entrée dans le service du Docteur Bériel, la T.A. est de 21,5/12 et l'examen pratiqué reste entièrement négatif. L.C.R. normal. B.W. négatif. Le 1^{er} novembre, le malade a fait une série d'hémorragies méningées qui n'ont laissé aucune séquelle.

A son entrée dans le service du Docteur Bouchut, l'examen général reste négatif. En outre, l'examen radioscopique montre un cœur globuleux, l'aorte descendante paraît élargie, mais sans ectasie. Les poumons sont clairs, avec les hiles chargées. B.W. négatif dans le sang et dans le L.C.R.

La T.A. est descendue à 19/10.

On commence une série de Vagotonine. Voici ci-dessous les modifications de la tension :

27 mars	T.A. : 20/9
28 —	— 19/11
29 —	— 20,5/11
30 —	— 18,5/10
31 —	— 17/10

Le malade déclare qu'il est très fatigué, il présente des maux de tête avec abattement général ; on décide alors d'interrompre provisoirement la Vagotonine. La T.A. a oscillé entre 16/10 et 17/7. Le malade étant un peu rétabli, on continue de nouveau la Vagotonine :

6 avril.....	T.A. : 17/7
7 —	— 16,5/10
9 —	— 16/9
10 —	— 15/8,5
11 —	— 16,5/9
12 —	— 15/8,5
13 —	— 16/10
14 —	— 16/10
16 —	— 16/10
17 —	— 15,5/9
18 —	— 15/10
19 —	— 16/9
20 —	— 15/9

Comme la tension est stabilisée et sub-normale, on arrête les piqûres de Vagotonine. Le chiffre tensionnel a oscillé depuis le 20 avril jusqu'au 17 mai entre : 16/10..., 17/..., et 18/10.

Le malade affirme que ses vertiges et maux de tête ne sont pas bien modifiés. Le 9 mai, le malade est dans un état de collapsus, avec parésie passagère de son bras gauche, qui a duré pendant deux heures.

Le 18 mai, le malade présente des troubles qui rappellent les symptômes de l'hypertension paroxystique : vertiges, douleurs épigastriques, avec sensation d'angoisse.

La tension est de 18/12. On commence à appliquer une nouvelle série de Vagotonine.

19 mai.....	T.A. : 17/11
20 —	— 16/10
21 —	— 16/10
22 —	— 15/10
23 —	— 15/9
24 —	— 13/8

A la suite de cette hypotension, le malade a eu une syncope avec des troubles parétiques. Le lendemain la tension remonte à 20,5/15,5. On cesse de nouveau la Vagotonine, mais on continue néanmoins à mesurer la T.A. Depuis le 25 mai, jusqu'au 6 juillet, la tension a oscillé entre 14/9..., 15/9 et 16/10. Le soir du 6 juillet, le malade a une tension 14/8,5 et présente les mêmes troubles précédents. L'interne du service lui fait une injection d'angioxyl. La tension à ce moment là est de 17/10. La tension artérielle a oscillé du 11 juillet jusqu'au 9 août entre 14/9, 17/10 et 15/10.

Le 10 août, le malade présente de nouveau des troubles parétiques comme précédemment, et on essaie cette fois-ci de lui faire des injections d'acétylcholine.

10 août.....	T.A. : 16/10
11 —	— 17/10
13 —	— 17/10
16 —	— 16/11

Devant l'inefficacité de l'acétylcholine, on laisse le malade sans traitement. Le 18 août, la tension artérielle est de 27/15. Une injection de Vagotonine pratiquée tout de suite provoque une baisse de tension à 22/13 deux heures après. On continue quand même une nouvelle série de Vagotonine.

19 août.....	T.A. : 19/11
20 —	— 18/10
21 —	— 15/9
22 —	— 17/12
23 —	— 15/10

Le malade quitte le service pour aller dans une maison de convalescence; bien que sa tension ait baissé, les troubles fonctionnels persistent et, fait à noter, les incidents parétiques et syncopaux sont plus fréquents depuis le traitement par la Vagotonine.

En somme, ici encore on ne peut nier que la Vagotonine n'ait eu une action sur la tension ; mais celle-ci fut seulement transitoire.

OBSERVATION VI

Mme Cler..., âgée de 47 ans, fait un premier séjour le 8 juillet 1932 à la salle Sainte-Hélène, pour hypertension solitaire (27,5/15), bien compensée, avec albuminurie périodique, et pour ictère sans décoloration^e des matières par hépatite d'origine infectieuse.

Deuxième séjour : La malade revient le 8 janvier 1934, cachectique, avec une hypertension très forte (30/17) et une albuminurie importante, avec des troubles visuels. L'examen ophtalmologique, pratiqué par le Docteur Bussy, révèle une hémianopsie homonyme gauche sans lésion du fond d'œil.

L'urée sanguine est de 0 gr. 65 par litre.

L'examen des urines montre :

Albumine : 3 gr. par litre ;

Pas de sucre ;

Présence de leucocytes et de cellules épithéliales. Pas de cylindres.

Le 15 janvier 1934 on institue un traitement par la Vagotonine.

Voici ci-dessous les modifications de la T.A. sous l'influence de ce traitement :

15 janvier 1934	T.A. : 27/15
16 —	— 27/15
18 —	— 26/15
22 —	— 22/15,5
23 —	— 24/14,5
25 —	— 26/15
26 —	— 23/15
27 —	— 24/16
28 —	— 24/16
30 —	— 24/16

Ce jour-là les symptômes fonctionnels que la malade accusait déjà se mettent à s'aggraver : bruit de galop très marqué, avec un éclat clangoreux du deuxième bruit à la base. La

malade, obnubilée, présente de l'incontinence d'urines, tandis que de son côté l'urée sanguine monte à 0 gr. 75 par litre.

La réaction de B.W., pratiquée une deuxième fois, est négative. Alors on cesse la Vagotonine depuis le 30 janvier jusqu'au 7 février. Pendant ce temps-là, la T.A. oscille entre 23/15... et 25/16.

Une fois que la malade va mieux, on essaie de reprendre la Vagotonine :

8 février.....	T.A. : 27/16
9 —	— 28/17,5

Mais de nouveau apparaissent les signes d'insuffisance cardiaque caractérisée, accompagnés de troubles cérébraux (troubles de la marche, incontinence d'urines) et la malade déclare ne plus voir. On cesse alors définitivement la Vagotonine.

Du 16 au 22 février, la tension a varié entre 27/17... et 28/16, sans aucun traitement.

Le 3 mars, la malade, toujours obnubilée et somnolente, a eu une épistaxie assez abondante, rendant nécessaire une tamponnement. Le 7 mars elle émet des urines de couleur rouge foncé, dans lesquelles les examens de laboratoire révèlent la présence de sang.

L'albuminurie est de 6 gr. 50 par litre.

La radiographie montre une hypertrophie ventriculaire gauche.

Le 9 mars 1934, les épistaxis se reproduisent. La T.A. est de 26/16.

Le 10 mars 1934, les hématuries sont plus abondantes et les urines franchement sanglantes. L'urée sanguine atteint 1 gr. 20 par litre.

A partir de ce moment l'état de la malade va en s'aggravant, sa confusion est complète. L'émission des urines sanglantes devient quotidienne.

Il n'y a pas de phénomènes parétiques nouveaux. Le bruit de galop est très net. Le 16 mars, la tension est de 23/13,5.

La malade succombe le 4 avril, à 2 heures du matin, par azotémie.

A l'autopsie, on trouve des lésions artérielles diffuses. Gros cœur et sclérose rénale.

En somme, la Vagotonine paraît avoir été responsable d'une baisse tensionnelle transitoire — portant exclusivement sur la maxima — baisse ayant coïncidé avec l'apparition de signes cardiaques.

OBSERVATION VII

Mlle Chanel..., âgée de 40 ans, est envoyée dans le service le 8 avril 1934 pour des crises hépatiques. A l'examen : vertiges, avec des troubles de l'équilibre, démarche ébrieuse et latéropulsion droite bien nette. La T.A. est de : 22/11. B.W. négatif, on institue depuis le 14 avril un traitement par la Vagotonine.

Voici en détail l'évolution de cet abaissement :

14 avril.....	T.A. : 22/11
16 —	— 20/9
17 —	— 21/10
18 —	— 18/9
19 —	— 19/8
20 —	— 16/8
21 —	— 19/9
24 —	— 20/11
25 —	— 16/10
26 —	— 19/10
27 —	— 22/10
28 —	— 18/9
30 —	— 20/10
1 ^{er} mai.....	— 17/9
2 —	— 16/10
3 —	— 18/9
4 —	— 15/8
5 —	— 16/9
7 —	— 17/9
8 —	— 17/9

9	—		—	17/9
12	—		—	16/8
14	—		—	15,5/8,5
15	—		—	16/8,5
16	—		—	15/8,5
17	—		—	17/10
18	—		—	17/9
19	—		—	14/8

Après 28 injections de Vagotonine, la T.A. est abaissée presque au niveau normal.

Une deuxième série de Vagotonine, appliquée le 22 mai 1934, montre cette fois-ci une instabilité de l'action hypotensive de la Vagotonine :

22 mai	T.A. : 14/8,5
23 —	— 17/10
25 —	— 15/8
26 —	— 21/12
28 —	— 16/11
30 —	— 17/10
31 —	— 17/10
1 ^{er} juin	— 15/9
2 —	— 17/10
5 —	— 17/10
6 —	— 17/9
7 —	— 20/11
8 —	— 18/10
Du 9 au 12 mai.....	— 17/10
14 mai	— 18/10
15 —	— 17/10
16 —	— 15/10
18 —	— 16/10
19 —	— 20/12
21 —	— 18/11
23 —	— 18/11
25 —	— 20/13
26 —	— 17/10

27	—		—	19/10
29	—		—	17/8 5
30	—		—	16/10,5
2 juillet			T.A. :	17/10
3	—		—	15/10
5	—		—	18/10
6	—		—	17/11
7	—		—	16/10
9	—		—	15/9
11	—		—	15/10
12	—		—	17/10
13	—		—	20/11
16	—		—	20/10
17	—		—	18/9
18	—		—	17/9
19	—		—	17/9
20	—		—	17/10

A partir du 20 mai, fait paradoxal, malgré l'institution quotidienne de Vagotonine, la tension remonte à un chiffre très élevé.

21 juillet			T.A. :	20/11
22	—		—	20/10
23	—		—	20/11
24	—		—	20/11
25	—		—	23/13,5
26	—		—	22/12
27	—		—	20/10

Du 27 juillet au 4 août, la tension oscille entre 20/10 et 20/12, malgré l'application régulière de la Vagotonine.

7 août			T.A. :	22/11
8	—		—	19/10,5
9	—		—	20/10,5
10	—		—	18/10
11	—		—	21/12,5
13	—		—	22/15
14	—		—	21/13

16	—		—	22/12
18	—		—	22/12
20	—		—	21/12
21	—		—	19/11,5
22	—		—	22/12
23	—		—	20/10
25	—		—	19/11
27	—		—	22,5/12
28	—		—	19,5/11
30	—		—	20/11
31	—		—	23/12,5
1 ^{er}	septembre		—	21/11
3	—		—	21,5/12
6	—		—	18,5/11
8	—		—	22/13
11	—		—	19/11

Du 13 au 22 septembre, la malade est laissée au repos, sans aucun traitement. Sa tension a oscillé entre les chiffres suivants : 20/12..., 21/11,5..., et 22/11.

Comme la malade présente une ménopause précoce, on essaie chez elle un traitement opothérapique. Voici ci-dessous, en détail, l'évolution de sa T.A. par ce dernier traitement (en injections sous-cutanées).

Extrait ovarien :

24	septembre		T.A. :	21/13
25	—		—	22/11

Extrait hypophysaire :

27	septembre		—	20/11
----	-----------	-------	---	-------

Extrait ovarien :

28	septembre		—	20/11
----	-----------	-------	---	-------

Extrait hypophysaire :

29	septembre		—	20/11
----	-----------	-------	---	-------

Extrait ovarien :

30	septembre		—	19/10,5
----	-----------	-------	---	---------

Extrait ovarien :

2	octobre		—	18/10
---	---------	-------	---	-------

3	—		—	18/10
Extrait ovarien :				
4	octobre		—	18/10
5	—		—	20/16
6	—		—	20/11
8	—		—	21/12
9	—		—	18/10
10	—		—	19/10,5
11	—		—	20/11
16	—		—	21/11
Extrait hypophysaire :				
18	octobre		—	21/11
Extrait ovarien :				
19	octobre		—	18/11
23	—		—	19/11
Extrait hypophysaire :				
28	octobre		—	20/11
29	—		—	17/9
2	novembre		—	25/14
8	—		—	17,5/12

On continue à appliquer le traitement opothérapique, du 8 jusqu'au 22 novembre. Mais la T.A. reste un peu inchangée.

Le 22 novembre, la tension est de 22/10.

En somme, la vagotonine a agi au début seulement. Au point de vue fonctionnel, la malade avoue qu'elle est améliorée notablement. Ses maux de tête et ses vertiges ont disparu. C'est la seule malade qui a été très longtemps suivie, pour voir l'action éloignée de la Vagotonine.

OBSERVATION VIII

Mme veuve F..., âgée de 72 ans, entre dans le service du Professeur Froment le 8 avril 1934, pour une hémiplégie droite avec une aphasie transitoire par ramollissement.

C'est une hypertendue et sa T.A., mesurée le 9 avril 1934, est de 21/11.

On tente un traitement par la Vagotonine à partir du 16 avril 1934.

Voici ci-dessous les modifications de sa T.A. :

17 avril.....	T.A. : 20/10
18 —	— 18/9,5
19 —	— 17/9,5
20 —	— 15,5/9

La mlade présente une syncope. On arrête les injections. Par la suite, la tension remonte à 17.

A la suite de cette série de Vagotonine, la malade se sent fatiguée, déprimée, avec des sueurs abondantes.

Il faut ici noter en regard la baisse tensionnelle assez accusée obtenue par le traitement, et l'intolérance de la malade à cette hypotension relative, s'étant manifestée par une syncope.

OBSERVATION IX

Mme M..., 55 ans, entre dans la salle Sainte-Hélène, le 27 février 1934, pour insuffisance cardiaque (œdème, albuminurie, bruit de galop, dyspnée).

Il y a treize ans, la malade a eu une hémiplégie droite avec une tension artérielle de 20 et qui n'a laissé comme séquelle que du tremblement de la main gauche. Entre cet incident hémiplegique et l'état actuel, la malade se porte bien.

A l'entrée : La T.A. est de 20/11,5.

A la radioscopie, on voit un gros cœur globuleux, une aorte un peu surélevée, mais pas sensiblement élargie. B.W. positif dans le sang. L'examen urinaire révèle : 1 gr. 10 d'albumine par litre ; quelques rares leucocytes ; pas de cylindres.

On institue une cure par la vagotonine, mais on doit vite cesser ce traitement en raison des signes d'intolérance : exagération des vertiges et du tremblement de la main, insomnie,

trouble de la marche. D'ailleurs, la tension artérielle se montrait rebelle à ce médicament :

21 mars	T.A. : 20/12
22 —	— 19/13
23 —	— 19,5/13
24 —	— 17,5/12
26 —	— 18,5/12
27 —	— 18,5/12

A la vagotonine, on substitue alors le traitement spécifique, qui ne devait provoquer que de très petites variations de la courbe tensionnelle.

Le 19 mai, la malade accuse des troubles dyspnéiques avec un pouls à 120. L'examen pulmonaire montrait une matité à la base droite, avec pectoriloquie aphone. Une ponction pratiquée ramène un liquide hémorragique renfermant quelques éléments figurés du sang. Le fond d'œil est normal. L'urée sanguine est de 0 gr. 40 par litre.

Le 22 avril 1934, l'urée sanguine monte à 70 cgr. par litre. Le taux du chlore dans le sang (exprimé en NaCl) est de 12 gr. 40 par litre.

Il s'agit donc d'une néphrite hypertensive avec albuminurie presque permanente, galop et tachycardie.

On soumet la malade au régime déchloruré. A cause de l'augmentation de l'albumine dans les urines on abandonne le traitement spécifique.

La tension artérielle, mesurée quotidiennement, montre qu'il existe peu d'oscillations du chiffre tensionnel : 20/10, 22/12, 18/10.

La malade présente à diverses reprises des infarctus pulmonaires. On essaie d'appliquer l'acétylcholine, qui fut bien tolérée.

La malade a reçu, du 1^{er} au 11 août, 12 piqûres d'acétylcholine, qui n'ont pas modifié notablement le chiffre tensionnel.

En somme, action nulle du traitement par la Vagotonine.

Le 31 octobre, à 18 heures, la malade, sans prodromes, tombe brusquement dans un état comateux avec vomissements incoercibles, sans essouffement, sans convulsions, sans douleurs angineuses. Malgré les tonicardiaques, la malade est décédée à 6 heures du matin.

A L'AUTOPSIE : les reins sont très réduits de volume. La capsule est épaissie, très adhérente ; la surface est très granuleuse, la substance corticale très diminuée.

Lésions de néphrite ancienne typique, chronique, avec petits reins rouges. Le cœur est très gros. L'hypertrophie porte surtout sur le ventricule gauche. Pas de lésions vasculaires, ni coronariennes, pas d'infarctus. L'aorte non élargie, présente, sur sa portion descendante et sacrosse, de nombreuses plaques gélatiniformes typiques, localisées au niveau des orifices coronariens qu'elles rétrécissent. A signaler une adhérence au niveau de la pointe, sans qu'on signale à ce niveau des lésions myocardiques apparentes. Foie et rate normaux.

Système nerveux : grosse hémorragie capsulaire gauche avec inondation ventriculaire. Pas d'autres lésions apparentes.

OBSERVATION X

H... Marie-Louise, âgée de 54 ans, entre le 24 février dans le service du Professeur Froment, pour une hémiplegie capsulaire droite par hémorragie cérébrale.

C'est une hypertendue à 24,5/14, sans albuminurie.

La réaction de B.W. dans le sang et le L.C.R. sont négatives.

Le 26 février 1934. — La T.A. est de 25/14. On institue un traitement spécifique.

Le 30 avril 1934. — La malade se plaint de céphalées vives. On commence les injections de Vagotonine. A la première piqûre la malade se déclare nettement améliorée.

30 avril.....	T.A. : 23/13,5
2 mai	— 22/13
3 —	— 25/13
7 —	— 23/12
15 —	— 23/13

On continue la Vagotonine jusqu'au 23 mai, mais déjà à partir du 20 mai, la T.A. remonte à 24/14, tension un peu supérieure à la T.A. antérieure au traitement par la Vagotonine. L'action du médicament a donc été nulle.

OBSERVATION XI

Mme M... Renée, âgée de 37 ans, entre dans le service du Professeur Froment pour hypertension artérielle à 21/12, avec vertiges, céphalées et troubles circulatoires des extrémités.

Le 12 mai, sa T.A. est de 19,5/12.

A partir du 14 mai, on commence un traitement par la Vagotonine.

Voici ci-dessous les modifications de sa T.A. :

14 mai	T.A. : 20/12
15 —	— 20/12
16 —	— 20/11
17 —	— 20/11
18 —	— 19/11
19 —	— 20/11
20 —	— 19,5/12
22 —	— 18/12
25 —	— 18,5/10
26 —	— 18,5/12

En somme aucune action nette du traitement. La minima, en tout cas, demeure rigoureusement inchangée.

Conclusions

I. — Divers travaux ayant attiré l'attention sur les résultats parfois remarquables de la *Vagotonine de Santenaise* dans le traitement de l'hypertension artérielle, nous avons cherché à apprécier quels étaient les effets *durables* de ce médicament : seuls effets intéressants du point de vue de la thérapeutique. Notre étude ne porte ainsi que sur 11 *malades*, mais quelques-uns suivis plus de six mois et ayant eu dans ce laps de temps jusqu'à 90 injections de Vagotonine.

II. — Si nous envisageons le résultat du traitement de nos malades nous remarquons :

- 3 cas où la médication ne donna aucun résultat appréciable : baisse tensionnelle n'excédant pas 2 cm. de Hg. et n'intéressant que la maxima.
- 4 cas où s'observa bien une baisse tensionnelle notable — pouvant atteindre 5-6 cm. pour la maxima — mais où cette baisse fut transitoire instable, malgré la reprise ou la continuation du traitement.
- 4 cas enfin où la chute tensionnelle fut appréciable (4-6 cm. pour la maxima, 2-3 cm. pour la minima). Si un de ces malades échappa assez

vite à la surveillance, la baisse tensionnelle fut chez les trois autres, soit fort durable, soit transitoire mais à nouveau obtenue par la reprise du traitement vagotonique.

III. — Nous ferons remarquer que la baisse tensionnelle la plus nette (de 20/11 à 12/8) baisse stable durant les mois où la malade fut en observation, fut obtenue chez une femme ayant eu antérieurement à l'institution du traitement des oscillations tensionnelles spontanées aussi fortes que celles mentionnées ci-dessus.

IV. — Le traitement par la Vagotonine ne parut pas toujours parfaitement toléré — et cela surtout semble-t-il dans les cas où la baisse tensionnelle fut seulement transitoire et portant avant tout sur la maxima ; chez cinq malades en effet, divers accidents: syncopes (deux fois), apparition d'un bruit de galop (deux fois), ictus (une fois) coïncidèrent avec le traitement vagotonique et avec la baisse tensionnelle.

V. — L'étude de la Vagotonine mérite d'être poursuivie, car ce médicament paraît véritablement apporter une ressource nouvelle dans le traitement de l'hypertension ; mais pour pouvoir tabler sur des faits valables, il faudrait ne prendre en considération que des malades dont la tension, stable ou ascendante, soit suivie depuis longtemps.

VI. — Dans l'état actuel de nos connaissances nous aurions tendance à conseiller l'emploi de la Vagotonine surtout dans les faits d'hypertension paroxystique ; mais il convient en pareil cas d'être fort prudent dans l'appréciation des résultats obtenus.

VII. — A noter que plusieurs malades accusèrent une amélioration durable de leurs troubles fonctionnels céphaliques (maux de tête, vertiges) en l'absence de modification nette, importante et stable de leur tension.

Vu :

LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
SAVY.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 28 Novembre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

- ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL. — Effets de la vagotonine dans l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, n° 17, 1^{er} mars 1933.
- BÉNARD (H.). — Le sinus carotidien. *Journal des Praticiens*, n° 1, 16 janvier 1934.
- BERNAL (P.). — *Crises hypertensives*. Doin, édit., 1934.
- BOUCHUT (L.) et RAVAUULT (P.). — Deux nouvelles observations de néphrite chronique azotémique sans hypertension artérielle. *Lyon Médical*, 29 juillet 1931.
- CARBONEL (J.). — Considérations sur la pathogénie de l'hypertension artérielle permanente. *Thèse de Marseille*, 1933.
- CHABROL. — Des mécanismes nerveux régulateurs de la pression artérielle. *Thèse*, Alger, 1921.
- CLAUDE, DABLINE. — Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque dans quelques cas d'anxiété. *Société Médico-psychologique*, 23 octobre 1933.
- CLERC (A.). — Le problème de l'hypertension permanente en clinique. *Bulletin Médical*, 29 juillet 1922.
- DESRUVELLES, LÉCULIER et Mme GARDIEN. — Action de la vagotonine sur la pression artérielle. *Paris Médical*, p. 446, 1934.
- DONZELOT (E.). — La pathogénie de l'hypertension permanente. *Le Journal Médical Français*, Juillet 1934.
- *L'hypertension artérielle*. Baillière, édit., 1935, Paris.
- DUMAS (A.). — L'hypertension artérielle. In *nouveau Traité de Médecine*, t. III, fasc. X, p. 240 et suivantes. Masson, édit., Paris 1933. (On trouve dans cet ouvrage une riche bibliographie.)

- DUMAS (A.). — La maladie hypertensive. *Presse Médicale*, 28 janvier 1933.
- DUMAS (A.), GARDÈRE et BADINAT. — Les albumines du sérum dans l'hypotension et l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, 13 septembre 1930.
- DUMAS (A.). — Les trois phases de la maladie hypertensive. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 septembre 1931.
- FONTAINE (R.) et ZUNZ (A.). — Contribution à l'étude de l'action hypotensive de certains extraits organiques. *Annales de Médecine*, 1930.
- GALLAVARDIN. — *L'hypertension en clinique*. Masson, édit., 1920.
- GLEYS. — *Traité élémentaire de physiologie*, t. I, p. 360.
- LABBÉ (M.) et VIOLLE AZÉRARD. — L'adénome médullaire sur-rénal avec hypertension paroxystique. *Presse Médicale*, 28 avril 1930.
- LABBÉ (M.). — Hypertroïdie et hypertension artérielle. *La Médecine*, juillet 1929.
- Rapport de la pression sanguine et des états d'hyperthyroïdie. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 avril 1930.
- LAMORIL. — L'hypertension artérielle paroxystique. *Thèse de Lille*, 1930.
- LAUBRY et DOUMER. — Pathogénie de l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, 30 juin 1926.
- LENÈGRE (J.). — De l'hypertension permanente de l'adulte et de son retentissement artériel. *Thèse de Paris*, 1933.
- LIAN et STOICESCO. — L'état du système nerveux végétatif dans l'hypotension et l'hypertension artérielle permanente. *Presse Médicale*, 9 octobre 1929.
- LOUYOT. — Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiant de la vagotonine. *Thèse de Nancy*, 1930.
- MAUPETIT. — La vagotonine. *Journal de Médecine de Bordeaux*, p. 136340, 10 mars 1934.
- MORELLE. — Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine. *Thèse de Nancy*, 1932.

- OLIVIER (H.-R.). — Vagotonine et hypertension artérielle. *La Pratique Médicale Française*, mai 1934 (A).
- PELLISSIER. — L'hypertension artérielle solitaire. *Thèse de Paris*, Masson, édit., Paris 1927.
- ROCH (M.). — *Les traitements de l'hypertension artérielle*. Masson, édit., Paris 1934.
- SANTENOISE, MERCKLEN VIDACOVITCHE et FRANCKÉ (C.). — Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension par la vagotonine. *Presse Médicale*, n° 90, 11 novembre 1933.
- SANTENOISE, FRANCK (C.), MERCKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et hypertension adrénalinique. *Société Biol. de Paris*, 1932, p. 82.
- SANTENOISE. — Action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif parasympathique et sympathique chez l'homme. *C. R. de la Soc. Biol.*, 24 mai 1932, t. CX, p. 617.
- SANTENOISE, FRANCK et MERCKLEN (L.). — Vagotonine et efficacité de l'acéthylcoline. *Société de Biologie*, 9 décembre 1933.
- SANTENOISE, FRANCK, MERCKLEN et VIDACOVITCH. — *Vagotonine et efficacité de l'adrénaline*, p. 1628. 1933. Soc. de Biol.
- SANTENOISE (D.). — Spécificité de la vagotonine. *Le Progrès Médical*, n° 50, 8 décembre 1932.
- VILLARET (M.). — Les hypertensions artérielles paroxystiques. *Presse Médicale*, 18 mars 1931.
-

Table des Matières

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les difficultés du traitement de l'hypertension artérielle</i>	13
CHAPITRE II. — <i>Ce qu'est la Vagotonine</i>	27
CHAPITRE III. — <i>Mode d'action de la Vagotonine</i>	31
CHAPITRE IV. — <i>Essais du traitement de l'hypertension artérielle par la Vagotonine</i>	33
CHAPITRE V. — <i>Ce que l'on est en droit d'attendre de la Vagotonine dans le traitement de l'hypertension artérielle</i>	49
OBSERVATIONS	59
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	85

